

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-080560

(43)Date of publication of application : 22.03.1994

(51)Int.Cl.

A61K 9/127

A61K 47/28

B01J 13/02

(21)Application number : 04-260893

(71)Applicant : D D S KENKYUSHO:KK

(22)Date of filing : 03.09.1992

(72)Inventor : YAMADA HARUTAMI
NAKABAYASHI AKIRA
MORIKAWA YASURI
AZUMA KUNIO
MIYOSHI SHIRO
AONO KATSUTOSHI
YAMAUCHI HITOSHI
MURAHASHI NAOICHI
SASAKI ATSUSHI
WATANABE HIROSHI
KANEKO HIDEO

(54) PRODUCTION OF LIPOSOME

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a liposome having excellent stability, reticuloendothelial avoidance, organotropic property, drugretaining function, etc.

CONSTITUTION: The objective liposome can be prepared by compounding (i) a polar lipid, (ii) a compound giving positive or negative charge, (iii) cholesterol, (iv) a compound containing a polyethylene glycol unit having a polymerization degree of 3-6 and at least two 5-20C alkyl groups (or its lipid derivative), (v) a drug component and (vi) a solvent at specific ratios.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 26.04.1994

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2854203

[Date of registration] 20.11.1998

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right] 20.11.2001

BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-80560

(43)公開日 平成 6 年(1994) 3 月22日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/127	D	7329-4 C		
	F	7329-4 C		
47/28	J	7433-4 C		
B 0 1 J 13/02		6345-4 G	B 0 1 J 13/ 02	Z
			審査請求 未請求	請求項の数 4 (全 44 頁)

(21)出願番号 特願平4-260893

(22)出願日 平成 4 年(1992) 9 月 3 日

(71)出願人 390031462

株式会社ディ・ディ・エス研究所
東京都渋谷区渋谷 2 丁目17番 5 号

(72)発明者 山田 治民

埼玉県蓮田市大字関戸2074-47

(72)発明者 中林 暁

神奈川県川崎市宮前区宮崎74- 7

(72)発明者 森川 安理

静岡県富士市鮫島390- 6 田子ノ浦ベ
ビア 2-305

(72)発明者 東 邦雄

千葉県八千代市大和田新田1073-18

(74)代理人 弁理士 川口 義雄 (外 2 名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 リボソームの製造法

(57)【要約】

【目的】 安定性に優れ、細網内皮系組織の回避性に優れ、臓器指向性に優れ、そして薬物保持機能等に優れたリボソームの提供。

【構成】 (i) 極性脂質、(ii) 正電荷または負電荷を与える化合物、(iii) コレステロール、(iv) 分子中に重合度 3~6 のポリエチレングリコール及び少なくとも 2 個の、炭素数 5~20 のアルキル基を有する化合物(脂質誘導体)、(v) 薬剤及び(vi) 溶媒を所定の割合で使用して、リボソームを調製する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 原材料として、少なくとも、極性脂質1モル、正電荷または負電荷を与える化合物0.05～0.5モル、コレステロール 0.3～1.5モル、分子中に重合度3～6のポリエチレングリコール及び少なくとも2個の、炭素数5～20のアルキル基を有する化合物0.02～0.5モル並びに水性溶媒50～100 1をこの割合で使用することを特徴とするリボソームの製造法。

【請求項2】 極性脂質1モル、正電荷または負電荷を与える化合物0.05～0.5モル、コレステロール 0.3～1.5モル、及び分子中に重合度3～6のポリエチレングリコール及び少なくとも2個の、炭素数5～20のアルキル基を有する化合物0.02～0.5モルをこの割合で含有する有機溶媒より溶媒を除去してリビッドフィルムを生成させ、ついでリボソームに包含させるべき薬剤の水性溶液を極性脂質1モルに対し50～100 1を該リビッドフィルムに加えてリボソームを形成させ、更に粒径50～1000nmのリボソームを選択採取することを特徴とする請求項1記載のリボソームの製造法。

【請求項3】 極性脂質1モル、正電荷または負電荷を与える化合物0.05～0.5モル、コレステロール 0.3～1.5モル及び分子中に重合度3～6のポリエチレングリコール及び少なくとも2個の、炭素数5～20のアルキル基を有する化合物0.02～0.5モルをこの割合で含有する有機溶媒にリボソームに包含させるべき薬剤の水性溶液を極性脂質1モルに対し50～100 1を加え、ついでこの混合溶液を超音波処理してw/o型エマルジョンとした後減圧下に有機溶媒を除去し、更にボルテキシングを行ってo/w型エマルジョンとした後に必要により再び有機溶媒を減圧下に除去することを特徴とする請求項1記載のリボソームの製造法。

【請求項4】 原材料として、少なくとも、極性脂質1モル、正電荷または負電荷を与える化合物0.05～0.5モル、コレステロール0.3～1.5モル及び分子中に重合度3～6のポリエチレングリコール及び少なくとも2個の、炭素数5～20のアルキル基を有する化合物0.02～0.5モルをこの割合で含有し、かつ、薬剤を含有する有機溶媒並びに極性脂質1モル当り水性溶媒50～100 1をこの割合で使用することを特徴とするリボソームの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、いわゆる薬物送達システム(Drug Delivery System)としての薬物保持リボソームの製造法に関し、更に詳しくは、臓器指向性センサーを担い易くしたリボソームの製造法にする。

【0002】

【従来の技術と問題点】生体に投与される薬物を必要な組織に必要な時に必要な量だけ送達し、有効な薬物治療を行なうドラッグデリバリーシステムの1つの手段とし

て、リボソームやリビッドマイクロスフェアなどの微粒子キャリアーを利用することは公知である。しかしながら、これら微粒子キャリアーが血管内に投与された場合には、肝臓、脾臓等に代表される細網内皮系組織に捕捉され易く、従って薬物放出をコントロールする徐放性製剤や標的組織への薬物送達を目指すターゲティング型製剤への利用においてはなお問題があることもよく知られているところである。

【0003】そこで、この問題を解決するために、リボソームに糖、抗体等の臓器指向性センサーを担わせることが試みられている。即ち、臓器指向性センサーの脂質誘導体によりリボソームを被覆して、リボソーム表面に臓器指向性センサーを露出させる。しかるにこの従来の方法によれば、ある場合には臓器指向性センサーが正しくあるいは高い頻度で臓器を認識せず、ある場合には、臓器指向性センサーの脂質誘導体がリボソームを効率よく被覆せず、更にある場合には、リボソームの粒径が一定でなく、加えて他の場合には、リボソームの安定性が低い等の問題があった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、安定性に優れ、細毛内皮系組織の回避性に優れ、特定の臓器への指向性に優れ、そして薬物保持機能に優れたリボソームを提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、本発明をなすに至った。

【0006】以下、本発明を逐次説明する。

【0007】本発明は、原材料として、少なくとも、極性脂質1モル、正電荷または負電荷を与える化合物0.05～0.5モル、コレステロール 0.3～1.5モル、分子中に重合度3～6のポリエチレングリコール及び少なくとも2個の、炭素数5～20のアルキル基を有する化合物0.02～0.5モル並びに水性溶媒50～100 1をこの割合で使用することを特徴とするリボソームの製造法に関する。

【0008】極性脂質は、リボソームの膜を形成する主成分である。このような極性脂質としては、ジホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン等の極性脂質並びにこれら極性脂質の混合物が挙げられるが、ホスファチジルコリン等の磷脂質が特に好適である。ホスファチジルコリンとしては、ジミリスチルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、卵黄レシチン、大豆レシチン等が好ましい。

【0009】正電荷を与える化合物としては、例えば、ステアリルアミン等の脂肪族アミンが、そして負電荷を与える化合物としては、例えば、ジセチル磷酸が挙げられる。これらの化合物は、極性脂質1モルに対し、0.05～0.5モルの割合で使用される。

【0010】コレステロールは、安定剤として使用するもので、この使用量が多すぎるとリボソームの形成が阻害されるかリボソームが形成されたとしても物理化学的に不安定であり、一方、少なすぎても安定なリボソームができない。従って、極性脂質1モルに対し0.3~1.5モルの割合での使用が好ましい。

【0011】分子中に重合度3~6のポリエチレングリコール及び少なくとも2個の炭素数5~20のアルキル基を有する化合物（以下、「脂質誘導体」ということがある）は、リボソームを被覆して臓器指向性センサーを担

わせるものである。

【0012】ポリエチレングリコールとしては、エチレングリコールの重合度3~6のものをを用いなければならない。これ以外の重合度のものをを用いても望ましい結果は得られない。

【0013】脂質誘導体の分子中に少なくとも2個含まれるべき炭素数5~20のアルキル基に関して説明すると、脂質誘導体分子内において、ポリエチレングリコールは、その水酸基に直接該水酸基と結合しうる官能基例えばカルボキシル基を有するアルキル基が結合している場合と、該水酸基に該水酸基と結合しうる官能基を有するリンカー例えばグルタミン酸にアルキル基が結合している場合とがある。後者では、リンカーに2個のアルキル基が結合しうるようにできる故に都合がよい。

【0014】アルキル基の供与体として、前者の場合の例としては炭素数5~20の脂肪酸を挙げることができ、そして後者の場合の例としては、炭素数5~20の脂肪酸、脂肪族アルコール及び脂肪族一級アミンを挙げるができる。これらの脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪族アミン等は、直鎖型及び分枝鎖型のいずれでもよい。また、ポリエチレングリコールの水酸基がアミノ基またはその他の反応性官能基に置き代わっている場合にも、上記と同様に、アルキル基が直接該反応性官能基と結合している場合と、リンカーを介して結合している場合とがある。アルキル基の供与体としては、上述の炭素数5~20の脂肪酸、脂肪族アルコール及び脂肪族アミン等を挙げるができる。

【0015】炭素数5~20のアルキル基を少なくとも2個有するというときのアルキル基は、エチレングリコール、グルタミン酸等のリンカーを介して2個以上のアルキル基がつながっているようなものでもよいが、各個のアルキル基の炭素数は5~20である。

【0016】本発明の脂質誘導体に含まれるべきアルキル基の炭素数は、直鎖及び分枝鎖いずれのアルキル基においても5~20、好ましくは12~18であるが、リンカーの種類によっては、炭素数6であっても好ましい結果が得られる。

【0017】脂質誘導体において、アルキル基の一端の炭素原子は上記のようにポリエチレングリコールまたはリンカーと結合しうる官能基を有するが、他端の炭素原

子は水素原子以外のものと結合していないでメチル基となっている（すなわち、官能基化されていない）。

【0018】脂質誘導体のポリエチレングリコールの一端の水酸基は、上記のようにそのまままたはアミノ基等の他の官能基と置換してアルキル基の官能基と直接にまたはリンカーを介して結合しているが、他端は、抗体、抗原、レクチン、細胞接着因子などのリガンド；細胞接着因子、抗体、イムノグロブリン等のタンパク質；糖類；アミノ酸；核酸及び核酸系化合物；その他種々の極性を有する化合物等の臓器指向性センサーを担っている。

【0019】脂質誘導体の極性脂質に対する割合は、得られるリボソームの品質に大きな影響を与える。即ち、多過ぎるときは、安定なリボソームが製造できず、少な過ぎるときは、得られるリボソームの膜に何らの変化も与えず、脂質誘導体を配合する効果が発揮されない。このような理由から、脂質誘導体は極性脂質1モルに対し0.02~0.5モル、好ましくは0.1~0.5モルの割合いで使用される。

【0020】リボソームに包含させるべき薬剤は、例えば抗癌剤、抗真菌剤等の種々の治療薬のほか、検査薬も含まれる。これらには、タンパク質、糖類、核酸及び核酸系化合物、ペプチド、種々の合成化合物が含まれる。これらの薬剤は、通常、水性溶媒に溶解して使用されるが、有機溶媒に添加して使用されることもある。

【0021】これら薬剤の水性溶媒中の濃度には、特別の制限はなく、リボソームの使用法、用途などにより適宜定められる。水性溶媒は、生理食塩水等の等張液が望ましく、pHも極端な酸性またはアルカリ性であって

はならないことはもちろんである。

【0022】薬剤が有機溶媒に加えられる場合には、水性溶媒には薬剤は加えられないが、リボソームの調製方法は水性溶媒に薬剤を添加する場合と同じである。

【0023】薬剤の水性溶液は、極性脂質1モルに対し50~100%の割合で用いられる。

【0024】極性脂質、正電荷または負電荷を与える化合物、コレステロール、脂質誘導体及び薬剤の水性溶液を上述の割合で原材料として使用して薬物保持リボソームを製造するための製法自体は、特別の方法である必要はない。例えば、野島他編「リボソーム」（南江堂1989年9月15日発行）にはリボソームの調製法が多数収載されていて、これらのいずれの方法も本発明において使用することができる。多重膜リボソームの調製方法としてバンガムの方法(A.D.Banham et al., J.Mol.Biol., 13, 238(1965))が知られているが、この方法では、リボソームの原材料の有機溶媒溶液より窒素ガス気流あるいは減圧留去により溶媒を除去して容器壁にリビッドフィルムを形成させ、これに水性溶媒を加えて暫時静置してリビッドフィルムを水和させ、ついで超音波に曝すか、ボルトエクシングを行ってリボソームを調製するもので、得ら

れる多重膜リボソームは粒径も大きく、封入物（薬剤）の保持能も高い。一方、小さな一枚膜リボソームは、超音波処理法、エタノール注入法、フレンチプレス法等で調製できるが、一般に水溶性薬剤に対する保持容積が低い。しかしながら薬物の種類によっては、良い結果が得られる事がある。これに対し、エーテル注入法、コール酸（界面活性剤）法、カルシウムイオン融合法、凍結-融解法、逆相蒸発法等の大きな一枚膜リボソームを調製する方法は、比較的安定なリボソームが得られ、水溶性薬剤の保持量も多いので好ましい。

【0025】本発明の薬物保持リボソームの粒径は、安定性、体内動態上の観点から50~1000nm、より好ましくは50~300nmである。リボソームの粒径を調整するには、例えば、加圧濾過によることができる。なお、上記範囲の粒径のリボソームのものを選別する必要があるときは、ゲル濾過法、膜分離法等の通常の方法を必要があれば適宜改善して用いればよい。

【0026】本発明のより望ましい実施態様として、以下の3つを例示する。第1は極性脂質1モル、正電荷または負電荷を与える化合物0.05~0.5モル、コレステロール0.3~1.5モル及び分子中に重合度3~6のポリエチレングリコール及び少なくとも2個の、炭素数5~20のアルキル基を有する化合物0.02~0.5モルをこの割合で含有する有機溶媒より溶媒を除去してリビッドフィルムを生成させ、ついでリボソームに包含させるべき薬剤の水性溶液を燐脂質1モルに対し50~100 lを該リビッドフィルムに加えてリボソームを形成させ、更に粒径50~1000nmのリボソームを選択採取するものである。

【0027】有機溶媒には特別の制限はないが、極性脂質、コレステロール及び脂質誘導体を溶解しかつ除去の容易なものがよく、例えば、クロロホルム、エーテル、クロロホルム-メタノール混液等が挙げられる。

【0028】有機溶媒溶液の濃度にも特別の制限はなく、有機溶媒が極性脂質を溶解させることのできる量であればよい。

【0029】有機溶媒溶液からのリビッドフィルムの作成は、例えば、窒素ガス気流により有機溶媒を除去して容器壁にリビッドフィルムを形成させたり、減圧により有機溶媒を留去することによることができる。

【0030】リビッドフィルムに薬剤の水性溶液を加えて薬剤保持リボソームを調製する方法にも特別の制限はなく、例えば、リビッドフィルムに水性溶液を加えて暫時静置してリビッドフィルムを水和させ、ついで超音波に曝すかボルテキシングを行なうことによることができる。

【0031】このようにして調製したリボソームから粒径50~1000nmの大きさのものを選択採取する。選別の方法自体は、ゲル濾過法、分子篩膜法等の通常の方法によることができる。

【0032】第2の実施態様としては、極性脂質1モ

ル、正電荷または負電荷を与える化合物0.05~0.5モル、コレステロール0.3~1.5モル及び分子中に重合度3~6のポリエチレングリコール及び少なくとも2個の、炭素数5~20のアルキル基を有する化合物0.02~0.5モルをこの割合で含有する有機溶媒にリボソームに包含させるべき薬剤の水性溶液を燐脂質1モルに対し50~100 lを加え、ついでこの混合溶液を超音波処理してw/o型エマルジョンとした後減圧下に有機溶媒を除去し、更にボルテキシングを行ってo/w型エマルジョンとした後に必要により再び有機溶媒を減圧下に除去する、いわゆる逆蒸発法によるものである。

【0033】有機溶媒溶液と薬剤の水性溶液との混合溶液を超音波処理に付す目的はw/oエマルジョンの作成にあり、従って、この超音波処理は具体的には公知の通常の条件で行なうことができる。有機溶媒の除去についても、本発明については、格別に通常の方法とかわる必要はない。

【0034】ボルテキシングは、w/oエマルジョンをo/wエマルジョンに転換する目的で行なうものである。得られたo/wエマルジョンから減圧下で有機溶媒を除去すると目的の薬剤保持リボソームが得られる。

【0035】第3の実施態様は、上述の2つの実施態様が薬剤を水性溶媒溶液として使用するのに対して、有機溶媒溶液として使用するものである。

【0036】本発明の方法により調製される薬剤保持リボソーム、即ち少なくとも2個のアルキル基を有する脂質誘導体を含有するリボソームは、1個のアルキル基を有する化合物を使用した以外は本発明の方法と同じ方法で製造したリボソームに比べ、エチレングリコールの一端に臓器指向性センサーを担わしたときリボソームの臓器認識性の向上がみられ、該臓器または組織へのリボソームの集積性が高まる。

【0037】

【実施例】

実施例1（合成例（その1））

分子中に重合度3~6のポリエチレングリコール及び少なくとも2個の、炭素数5~20のアルキル基を有する4種の化合物（本発明）256、852、331及び531を各々次のようにして合成した。

【0038】これらの合成反応における反応を図1~4に示す。

【0039】(a) 化合物256の合成（図1）

1) 化合物254の合成

ガラクトースパーアセテート（10.0g、25.62mmol）及びモノクロトリエチレングリコール（5.616g、33.3mmol、1.3eq）の塩化メチレン（150ml）溶液にボロントリフルオライドエーテル錯体（12.6ml、4.0eq）の塩化メチレン（30ml）溶液を氷冷下に加え、一晚室温にて攪拌した。得られた溶液を氷水に加え、クロロホルム（150ml）に加えて抽出した。有機槽を2回水洗し、無

水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を1000mlのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し（ヘキサン：酢酸エチル=2：1-1：1）、目的物を得た（6.51g、50.9%）。

【0040】

【 α 】。 $[\alpha]_D^{20} = -0.4^\circ$ （c 1.098, クロロホルム）。

【0041】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.986, 2.051, 2.063, 2.152(4s, 3H \times 4), 3.63-3.78(m, 11H), 3.95-3.98(m, 1H), 3.917(brt, 1H), 4.131(dd, 1H, J=6.8Hz, 1.2Hz), 4.178(dd, 1H, J=6.6Hz), 4.576(d, 1H, J=8.1Hz) 10, 5.023(dd, 1H, J=3.4Hz), 5.212(dd, 1H, J=10.5Hz), 5.390(brd, 1H)。

【0042】2) 化合物225の合成

化合物254 (3.445 g, 12.91mmol) 及びナトリウムアジド (1.26 g, 19.4mmol, 1.5 eq) にDMF (50ml) を加え、60°Cにて17時間加熱攪拌した。得られた溶液に水 (100ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を500mlのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し（ヘキサン：酢酸エチル=2：1.5 20 -1：1）目的物を得た（5.30g、81.2%）。

【0043】【 α 】。 $[\alpha]_D^{20} = -3.2^\circ$ （c 1.04, CHCl_3 ）。

【0044】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.984, 2.048, 2.060, 2.148(4s, 3H \times 4), 3.398(t, 2H, J=5.0Hz), 3.63-3.69(m, 8H), 3.73-3.78(m, 1H), 3.95-3.98(m, 1H), 3.910(brt, 1H), 4.131(dd, 1H, J=6.8Hz, 11.2Hz), 4.176(dd, 1H, J=6.3Hz), 4.571(d, 1H, J=7.8Hz), 5.023 40 (dd, 1H, J=3.4Hz), 5.210(dd, 1H, J=10.5Hz), 5.387(dd, 1H, J=1.0Hz)。

【0045】3) 化合物225 (0.417 g) 及びバタールスルホン酸1水和物 (0.190 g) にメタノール (20ml) 及び酢酸エチル (40ml) を加えて溶解した。溶液にリン 30 ドラー触媒 (0.2 g) を加え、50psiの水素雰囲気下で8時間攪拌した。触媒を濾去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩化メチレン (20ml) 及びヘキサン (10ml) に溶解し、2-バルミチルステアリン酸 (0.662 g)、N-ヒドロキシコハク酸 (0.150 g)、トリエチルアミン (0.181ml) 及びジシクロヘキシルカルボジイミド (0.268g) を加え、一晩攪拌した。溶液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）、目的物を得た (0.504 g、57.1%)。

【0046】

【 α 】。 $[\alpha]_D^{20} = -0.4^\circ$ （c 1.04, クロロホルム）。

【0047】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.18-1.26(m, 56H), 1.34-1.43(m, 2H), 1.52-1.62(m, 2H), 1.99(bs, 4H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.46-3.49(m, 2H), 3.54(t, 2H, J=5.0Hz), 3.5 9-3.67(m, 6H), 3.74(ddd, 1H, J=3.6Hz, 7.2Hz, 10.8Hz) 50

, 3.90-3.93(m, 1H), 3.98(dt, 1H, J=4.4Hz), 4.13(d, 1H, J=6.8Hz, 11.2Hz), 4.18(dd, 1H, J=6.6Hz, 11.2Hz), 4.55(d, 1H, J=7.9Hz), 5.02(dd, 1H, J=3.4Hz, 10.5Hz), 5.21(dd, 1H, J=7.9Hz, 10.5Hz), 5.39(dd, 1H, J=3.4Hz, 1.0Hz), 5.92(t, 1H, J=5.6Hz)。

【0048】4) 化合物256の合成

化合物225 (341mg) をベンゼン (10ml) に溶解し、5 M/lのナトリウムメチラートメタノール溶液を8滴加え、一晩攪拌した。溶液に強酸性イオン交換樹脂「Dowex 50w \times 8」のH型を加えて中和した。溶液を濾過し、減圧下濃縮し、残渣を「セファデックス LH-20」(クロロホルム：メタノール=9：1, 22mm ϕ \times 45cm) にて精製し、目的化合物を得た (252mg, 90%)。

【0049】【 α 】。 $[\alpha]_D^{20} = -1.1^\circ$ （c 1.12, クロロホルム：メタノール=9：1）。

【0050】 $^1\text{H-NMR}$ (pyridine- d_5 , δ) : 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.21-1.39(m, 52H), 1.43-1.62(m, 6H), 1.91-1.99(m, 6H), 2.51-2.57(m, 1H), 3.61-3.66(4H, m), 3.70-3.78(6H, m), 3.93(dt, 1H, J=5.3Hz, 10.7Hz), 4.02-4.04(m, 1H), 4.13(dd, J=3.3Hz, 9.4Hz), 4.26 40 (dt, 1H, J=10.7Hz, 4.8Hz), 4.40-4.44(m, 3H), 4.54(bd, 1H), 4.78(d, 1H, J=7.8Hz), 8.76(bt, 1H)。

【0051】(b) 化合物852の合成 (図2)

カルボン酸828 (180mg) およびN-ヒドロキシスクシンイミド (41mg) の塩化メチレン溶液 (10ml) にN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (74mg) を加え、室温にて1時間攪拌した。この溶液にアミノ体のバタールエンスルホン酸塩818 (190mg) およびトリエチルアミン (90 μ l) の塩化メチレン (5ml) 溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を水及び半飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル40g、クロロホルム：メタノール=98：2) にて精製してアミド体 (310mg, 77%) を得た。

【0052】IR(KBr) : 3700, 3600, 1745, 1710, 1510, 1480, 1420 cm^{-1} 。

【0053】 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.9 3(3H, s), 1.95(3H, s), 2.03(3H, s), 2.14(3H, s), 4.65(1H, d, J=8.5Hz), 5.07(1H, dd, J=3.5, 11.5Hz), 5.33(1H, d, J=3.5Hz)。

【0054】

$R_f = 0.6$ (クロロホルム：メタノール=93：7)。

【0055】上記で得たアミド体 (270mg) のメタノール (20ml) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液55 μ l) を加え、室温にて5.5時間攪拌した。「アンバーリスト15E」を液性が中性になるまで加えた後樹脂を濾去して、濾液を濃縮し、目的化合物852 (215mg) を得た。

[0056]

[α]_D²⁰ +43.9° (c 1.0, メタノール)。

[0057]

IR(KBr): 3340, 3330, 1655, 1555, 1470cm⁻¹。[0058] ¹H-NMR(CD₃OD): 0.90(3H, t, J=7Hz), 2.00(3H, s), 3.84(1H, d, J=3Hz), 4.45(1H, d, J=8.3Hz)。

[0059]

R_f =0.37 (クロロホルム:メタノール=9:1)。

[0060] (c) 化合物331の合成(図3)

1) 化合物327の合成

α -D-マンノースペンタアセテート(化合物302) (3.90g)と2-[2-(2-クロロエトキシ)エトキシ]エタノール(3.37g)を塩化メチレン(200ml)に溶解し、BF₃・Et₂O(5.68g)を加え、室温で5日間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水、5%NaHCO₃、水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(200g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、 α -グリコシド化合物327(4.13g)を無色油状物として得た。

[0061] [α]_D²⁰ +38.7° (c 1.51, CHCl₃)。

[0062] ¹H-NMR(CDCl₃): δ : 2.04(3H, s), 2.05(3H, s), 2.10(3H, s), 2.16(3H, s), 3.63-3.70(9H, m), 3.75-3.85(3H, m), 4.07(1H, ddd, J=2.4Hz, 5.1Hz, 10.0Hz), 4.11(1H, dd, J=2.4Hz, 12.2Hz), 4.29(1H, dd, J=4.9Hz, 12.2Hz), 4.88(1H, d, J=1.5Hz), 5.27(1H, dd, J=1.5Hz, 3.4Hz), 5.29(1H, t, J=10.0Hz), 5.36(1H, dd, J=3.4Hz, 10.0Hz)。

[0063] 2) 化合物328の合成

クロル体化合物327(3.68g)をDMF(50ml)に溶解し、アジ化ナトリウム(0.72g)を加え、60°Cで24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(150g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-アセトン 10:1)で精製し、アジ体化合物328(3.05g)を無色油状物として得た。

[0064] [α]_D²⁰ +35.6° (c 2.54, CHCl₃)。

[0065] ¹H-NMR(CDCl₃): δ : 1.99(3H, s), 2.04(3H, s), 2.11(3H, s), 2.16(3H, s), 3.40(2H, t, J=5.1Hz), 3.62-3.86(10H, m), 4.06(1H, ddd, J=2.4Hz, 4.9Hz, 10.0Hz), 4.10(1H, dd, J=2.4Hz, 12.2Hz), 4.29(1H, dd, J=4.9Hz, 12.2Hz), 4.88(1H, d, J=1.5Hz), 5.27(1H, dd, J=1.5Hz, 3.4Hz), 5.29(1H, t, J=10.0Hz), 5.36(1H, dd, J=3.4Hz, 10.0Hz)。

[0066] 3) 化合物329の合成

アジ体化合物328(386mq)とp-トルエンスルホン酸(145mq)をエタノール(20ml)に溶解し、リンドラ-触媒(770mq)を加え、室温50psiで7.5時間接触還元を行った。触媒を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、アミン体化合物329を得た。

[0067] 4) 化合物330の合成

2-(1-ヘキサデシル)オクタデカン酸(153mq)をヘキサン(15ml)と塩化メチレン(20ml)の混合溶媒に溶解し、N-ヒドロキシスクシンイミド(35mq)とN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(62mq)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物にアセトニトリル(15ml)に溶解したアミン体化合物329(235mq)を加え、ついでトリエチルアミン(67mq)を加えた後、室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液をクロロホルムで希釈し、水洗し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(60g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール 150:1)で精製した。再度、シリカゲル(60g)を用いるカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 5:4)で精製し、目的化合物(130mq)を無色油状物として得た。

[0068] [α]_D²⁰ +18.2° (c 1.02, CHCl₃)。

[0069] ¹H-NMR(CDCl₃): δ : 0.88(6H, t, J=6.8Hz), 1.20-1.33(56H, m), 1.34-1.43(2H, m), 1.53-1.62(2H, m), 2.00(3H, s), 2.04(3H, s), 2.11(3H, s), 2.16(3H, s), 3.47(2H, q), 3.55(2H, t), 3.60-3.73(7H, m), 3.80-3.85(1H, m), 4.07(1H, ddd, J=2.4Hz, 4.9Hz, 10.0Hz), 4.12(1H, dd, J=2.4Hz, 12.2Hz), 4.29(1H, dd, J=4.9Hz), 4.89(1H, d, J=1.7Hz), 5.27(1H, dd, J=1.7Hz, 3.4Hz), 5.30(1H, t, J=10.0Hz), 5.36(1H, dd, J=3.4Hz, 10.0Hz), 6.00(1H, m)。

[0070] 5) 化合物331の合成

化合物330(123mq)をメタノール(10ml)に溶解し、28%NaOMe in MeOH(20 μ l)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に「アンバーライトIRC-50」を加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固した。残渣にクロロホルムを加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固し、残渣を氷冷下ヘキサンで洗浄して目的化合物331(101mq)を無色粉末として得た。

[0071] [α]_D²⁰ +19.5° (c 0.59, CHCl₃)。

[0072] ¹H-NMR(CDCl₃): δ : 0.88(6H, t, J=6.8Hz), 1.20-1.33(56H, m), 1.34-1.44(2H, m), 1.52-1.61(2H, m), 2.00(1H, m), 3.42-3.96(18H, m), 4.89(1H, s), 6.10(1H, m)。

[0073] (d) 化合物531の合成(図4)

1) 化合物530の合成

2-(1-ヘキサデシル)オクタデカン酸(153mq)をヘキサン(15ml)と塩化メチレン(20ml)の混合溶液に溶解し、N-ヒドロキシスクシンイミド(35mq)とN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(62mq)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物にアセトニトリル(15ml)を溶解したアミン体化合物527(214mq)を加え、ついでトリエチルアミン(67mq)を加えた後、室温で24時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液をクロロホルムで希釈し、水洗し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(60g)を用いるカラムクロマトグラ

フィー（クロロホルム-メタノール 150:1）で精製した。再度、シリカゲル（60g）を用いるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル 2:1）で精製し、目的化合物530(165mg)を無色油状物として得た。

【0074】 $[\alpha]_D^{20} = -51.4^\circ$ (c 0.84, CHCl_3)。

【0075】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.88(6H, t, J=6.8Hz), 1.14(3H, d, J=6.4Hz), 1.20-1.33(56H, m), 1.34-1.43(2H, m), 1.56-1.62(2H, m), 1.99(3H, s), 2.07(3H, s), 2.17(3H, s), 3.47(2H, m), 3.54(2H, m), 3.58-3.70(7H, m), 3.76-3.83(1H, m), 4.22(1H, dq, J=1.2Hz, 6.4Hz), 5.12(1H, dd, J=3.7Hz, 10.0Hz), 5.13(1H, d, J=3.7Hz), 5.29(1H, dd, J=1.2Hz, 3.4Hz), 5.37(1H, dd, J=3.4Hz, 10.0Hz), 6.02(1H, m)。

【0076】2) 化合物531の合成

化合物530 (138mg) をメタノール (10ml) に溶解し、28% NaOMe in MeOH (20 μ l) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に「アンバーライトIRC-50」を加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固した。残渣にクロロホルムを加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固し、残渣をエーテルで洗浄して目的化合物 (101mg) を無色粉末として得た。

【0077】 $[\alpha]_D^{20} = -36.7^\circ$ (c 0.69, CHCl_3)。

【0078】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.88(6H, t, J=6.8Hz), 1.20-1.30(56H, m), 1.30(3H, d, J=6.8Hz), 1.34-1.43(2H, m), 3.37-3.72(11H, m), 3.74-3.85(3H, m), 3.88-3.94(1H, m), 4.03(1H, q, J=6.8Hz), 4.92(1H, d, J=3.4Hz), 6.37(1H, m)。

【0079】対照として、上記化合物256、852、331及び531にそれぞれ対応する、炭素数5~20のアルキル基を1個有する4種の化合物（コントロール化合物）228、851、333及び529を次のようにして合成した。

【0080】これらの合成反応における反応を図5~8に示す。

【0081】(a') 化合物228の合成 (図5)

1) 化合物225の合成

β -D-ガラクトースペンタアセテート化合物201、5.254g及び2-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]エタノール3.066gを塩化メチレン50mlに溶かし、氷冷下攪拌した。ここに三フッ化硼素ジエチルエーテル錯体6.62mlを塩化メチレン10mlに溶かして10分間で滴下した。室温で14時間攪拌した後、氷水にあげ、有機層を分離した。3回水洗した後（水層は中性となった）、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1）、目的物を無色油状物として2.62g得た。

【0082】 $^1\text{H-NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$: 1.99(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.40(t, 2H, J=5.0Hz), 3.64-3.69(m, 8H), 3.73-3.78(m, 1H), 3.90-3.93(m, 1H), 3.94-3.98(m, 1H), 4.12(dd, 1H, J=6.8Hz, 11.2Hz)

2), 4.18(dd, 1H, J=6.3Hz, 11.2Hz), 4.57(d, 1H, J=8.1Hz), 5.02(dd, 1H, J=3.4Hz, 10.5Hz), 5.21(dd, 1H, J=8.1Hz, 10.5Hz), 5.39(dd, 1H, J=1.0Hz, 3.4Hz)。

【0083】 $[\alpha]_D^{20} = -8.1^\circ$ (c=1.03, CHCl_3)。

【0084】2) 化合物226の合成

化合物225、0.928gに酢酸エチル70mlを加えて溶かした。ここにp-トルエンスルホン酸1水和物0.350g及びリンドライ触媒0.506gを加え、50psiで4時間接触還元した。さらにリンドライ触媒0.509gを加え、50psiで6時間接触還元した。触媒を濾去し、目的物を淡褐色油状物として1.001g得た。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【0085】3) 化合物227の合成

化合物226、1.001gに塩化メチレン20mlを加え、ここにトリエチルアミン214 μ lを加えて均一溶液とし、氷冷下攪拌した。ここに(N-バルミトイルオキシ)スクシンイミド0.815gを塩化メチレン6mlに溶かして加え、室温まで昇温させながら3日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して（溶出溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1）、目的物を0.38g得た。

【0086】 $^1\text{H-NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$: 0.87(t, 3H, J=7.0Hz), 1.16-1.32(m, 24H), 1.59-1.65(m, 2H), 1.99(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.18(t, 2H, J=7.6Hz), 3.44-3.48(m, 2H), 3.55(t, 2H, J=5.3Hz), 3.59-3.67(m, 6H), 3.72-3.76(m, 1H), 3.90-3.93(m, 1H), 3.97-4.00(m, 1H), 4.13(dd, 1H, J=6.8Hz, 11.2Hz), 4.18(dd, 1H, J=6.3Hz, 11.2Hz), 4.55(d, 1H, J=7.8Hz), 5.02(dd, 1H, J=3.3Hz, 10.3Hz), 5.21(dd, 1H, J=7.8Hz, 10.3Hz), 5.39(dd, 1H, J=0.5Hz, 3.3Hz), 6.04(bs, 1H)。

【0087】 $[\alpha]_D^{20} = -7.1^\circ$ (c=1.02, CHCl_3)。

【0088】4) 化合物228の合成

化合物227、1.42gにメタノール20mlを加えて、氷冷下攪拌した。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を6滴加えてpH=12とし、室温で12.5時間攪拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂（H型）を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール 1:1）、目的化合物を1.11g得た。

【0089】 $^1\text{H-NMR}(\delta, \text{pyridine-}d_5, -D_2\text{O})$: 0.87(t, 3H, J=7.0Hz), 1.23-1.38(m, 24H), 1.80(quintet, 2H, J=7.6Hz), 2.40(t, 1H, J=7.6Hz), 3.55-3.57(m, 2H), 3.58-3.60(m, 6H), 3.63-3.71(m, 6H), 3.89(dt, 1H, J=5.3Hz, 10.6Hz), 4.02-4.05(m, 1H), 4.13(dd, 1H, J=3.4Hz, 9.5Hz), 4.25(dt, 1H, J=5.3Hz, 10.6Hz), 4.41-4.44(m, 3H), 4.54(bd, 1H), 4.78(d, 1H, J=7.6Hz), 8.54(bt, 1H)。

【0090】

$[\alpha]_D^{20} = -1.7^\circ$ (c=1.00, CHCl_3 , -MeOH 1:1)。

【0091】FAB-MS: $[M+H]^+$: $m/z=550$ 。

【0092】(b') 化合物851の合成(図6)

アミノ体のバトールエンズルホン酸塩818 (167mg) の塩化メチレン (10ml) 溶液にN-バルミトイルオキシスクシンイミド (115mg) のトルエン (5ml) 溶液にトリエチルアミン (90 μ l) を加えたものに加え、終夜撹拌した。反応液を水及び半飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、バルミトイル体 (181mg) を得た。

【0093】

$[\alpha]_D^{25} -20.6^\circ$ (c 1.2, クロロホルム)。

【0094】IR(KBr): 3700, 3600, 2980, 2435, 1520, 1480, 1420 cm^{-1} 。

【0095】 1H -NMR(CD_3OD): 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.93(3H, s), 1.95(3H, s), 2.02(3H, s), 2.14(3H, s), 4.46(1H, d, J=4.6Hz), 5.06(1H, dd, J=3.5, 11.5Hz), 5.33(1H, brs)。

【0096】

$R_f = 0.4$ (クロロホルム: メタノール=93:7)。

【0097】上記で得たバルミトイル体 (141mg) のメタノール (15ml) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 40 μ l) を加え、室温にて5.5時間撹拌した。陽イオン交換樹脂「アンバーリスト15E」(ローム・アンド・ハース社製) を液性が中性になるまで加えた後樹脂を濾去して、濾液を濃縮し、目的化合物851 (104mg, 90%) を得た。

【0098】

$[\alpha]_D^{25} +43.9^\circ$ (c 1.0, メタノール)。

【0099】

IR(KBr): 3340, 3330, 1640, 1560, 1470 cm^{-1} 。

【0100】 1H -NMR(CD_3OD): 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.98(3H, s), 2.19(2H, t, J=7Hz), 3.83(1H, d, J=3Hz), 3.90(1H, t, J=8.5Hz), 4.44(1H, d, J=8.5Hz)。

【0101】

$R_f = 0.26$ (クロロホルム: メタノール=9:1)。

【0102】(c') 化合物333の合成(図7)

1) 化合物332の合成

アミン体化合物329 (210mg) とバルミチン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (113mg) を塩化メチレン (20ml) に溶解し、トリエチルアミン (65mg) を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水、10%クエン酸水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (50g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 100:1) で精製し、目的化合物332 (194mg) を得た。

【0103】 $[\alpha]_D^{25} +23.7^\circ$ (c 1.07, $CHCl_3$)。

【0104】 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 0.88(3H, t, J=6.8H

z), 1.23-1.33(24H, m), 1.63(2H, m), 2.00(3H, s), 2.04

(3H, s), 2.11(3H, s), 2.16(3H, s), 2.17(2H, t, J=7.8Hz), 3.45(2H, q), 3.56(2H, t), 3.60-3.73(7H, m), 3.80-3.85(1H, m), 4.07(1H, ddd, J=2.4Hz, 4.9Hz, 10.0Hz), 4.11(1H, dd, J=2.4Hz, 12.2Hz), 4.28(1H, dd, J=4.9Hz, 12.2Hz), 4.89(1H, d, J=1.5Hz), 5.27(1H, dd, J=1.5Hz, 3.4Hz), 5.30(1H, t, J=10.0Hz), 5.36(1H, dd, J=3.4Hz, 10.0Hz), 6.06(1H, m)。

【0105】2) 化合物333の合成

化合物332 (185mg) をメタノール (5ml) に溶解し、28%NaOMe in MeOH (20 μ l) を加え、室温で4時間撹拌した。反応液に「アンバーライトIRC-50」を加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固した。残渣にクロロホルムを加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固し、残渣をエーテルで洗浄して目的化合物333 (128mg) を無色粉末として得た。

【0106】 $[\alpha]_D^{25} +28.2^\circ$ (c 1.02, $CHCl_3$)。

【0107】 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 0.88(3H, t, J=6.6Hz), 1.20-1.34(24H, m), 1.62(2H, m), 2.18(2H, t, J=7.6Hz), 3.42-3.93(18H, m), 4.88(1H, s), 6.31(1H, m)。

20 【0108】(d') 化合物529の合成(図8)

1) 化合物524の合成

L-フコーステトラアセテート (化合物523) (10.16g) と2-[2-(2-クロロエトキシ)エトキシ]エタノール (10.31g) を塩化メチレン (300ml) に溶解し、 $BF_3 \cdot Et_2O$ (17.36g) を加え、室温で25時間撹拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水、5%NaHCO₃水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をピリジン (26ml) に溶解し、無水酢酸 (20ml) を加え、室温で15時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、5%NaHCO₃水、水、10%クエン酸水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣シリカゲル (250g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、 α -グリコシド体化合物524 (4.40g, 33%) と β -グリコシド体化合物525 (1.79g) を無色油状物として得た。

【0109】 α -グリコシド体化合物524:

$[\alpha]_D^{25} -112.3^\circ$ (c 0.96, $CHCl_3$)。

【0110】 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.14(3H, d, J=6.6Hz), 1.99(3H, s), 2.08(3H, s), 2.17(3H, s), 3.62-3.84(12H, m), 4.23(1H, q, J=6.6Hz), 5.11(1H, d, J=3.7Hz), 5.12(1H, dd, J=3.7Hz, 10.0Hz), 5.30(1H, d, J=3.4Hz), 5.37(1H, dd, J=3.4Hz, 10.0Hz)。

【0111】2) 化合物526の合成

クロル体化合物524 (3.56g) をDMF (50ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (1.05g) を加え、70°Cで2日間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (100g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、アジド体化合物526 (2.98g) を無色油状物として得た。

15

【0112】 $[\alpha]_D$ -113.7° (c 0.96, CHCl₃)。
 【0113】¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.14(3H, d, J=6.6Hz), 1.99(3H, s), 2.07(3H, s), 2.16(3H, s), 3.40(2H, t, J=5.0Hz), 3.62-3.70(9H, m), 3.78-3.84(1H, m), 4.23(1H, dq, J=1.2Hz, 6.6Hz), 5.10(1H, d, J=3.7Hz), 5.12(1H, dd, J=3.7Hz, 10.3Hz), 5.30(1H, dd, J=1.2Hz, 3.4Hz), 5.37(1H, dd, J=3.4Hz, 10.3Hz)。

【0114】3) 化合物527の合成

アジド体化合物526 (2.21g) と p-トルエンスルホン酸 (0.94g) をエタノール (100ml) に溶解し、リンドライア触媒 (4.40g) を加え、室温 50psi で7時間接触還元を行った。触媒を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、アミン体化合物527 (2.84g) を無色油状物質として得た。

【0115】4) 化合物528の合成

アミン体化合物527 (240mg) とバルチミン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (143mg) を塩化メチレン (20ml) に溶解し、トリエチルアミン (82mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水、10%クエン酸水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (50g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 100:1) で精製し、目的化合物 (241mg) を得た。

【0116】 $[\alpha]_D$ -65.0° (c 1.01, CHCl₃)。

【0117】¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=6.8Hz), 1.14(3H, d, J=6.6Hz), 1.20-1.34(24H, m), 1.63(2H, m), 1.99(3H, s), 2.07(3H, s), 2.17(3H, s), 2.18(2H, m), 3.46(2H, m), 3.56(2H, m), 3.58-3.68(7H, m), 3.80(1H, m), 4.23(1H, dq, J=1.2Hz, 6.6Hz), 5.12(1H, dd, J=3.7Hz, 10.3Hz), 5.13(1H, d, J=3.7Hz), 5.29(1H, dd, J=1.2Hz, 3.4Hz), 5.37(1H, dd, J=3.4Hz, 0.3Hz), 6.10(1H, m)。

【0118】5) 化合物529の合成

化合物528 (208mg) をメタノール (5ml) に溶解し、28% NaOMe in MeOH (20 μ l) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に「アンバーライトIRC-50」を加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固した。残渣にクロロホルムを加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固し、残渣をエーテルで洗浄して目的化合物529 (151mg) を無色粉末として得た。

【0119】 $[\alpha]_D$ -55.2° (c 0.56, CHCl₃)。

【0120】¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=6.8Hz), 1.20-1.34(24H, m), 1.30(3H, d, J=6.6Hz), 1.62(2H, m), 2.18(2H, m), 3.40-3.72(11H, m), 3.74-3.84(3H, m), 3.90-3.94(1H, m), 4.04(1H, q, J=3.3Hz), 4.92(1H, d, J=3.4Hz), 6.43(1H, m)。

【0121】実施例2 (合成例 (その2))

分子中に重合度3~6のポリエチレングリコール及び少なくとも2個の炭素数5~20のアルキル基を有する14種の化合物 (本発明) 243、251、830、833、856、7

16

18、1105、1205、4-3、8-2、12-8、15-2、28-2及び18-2を各々次のようにして合成した。

【0122】これらの合成反応における反応を図9~22に示す。

【0123】(e) 化合物243の合成 (図9)

1) 化合物240の合成

J. Org. Chem., 56, 4326(1991)に記載の方法で合成した2-{2-[2-(2-アジドエキトキ)エトキシ]エトキシ}エタノール 1,980g及び β -D-ガラクトースペンタアセート 3.525gを塩化メチレン50mlに溶かし、氷冷下攪拌した。ここに三フッ化硼素ジエチルエーテル錯体4.44mlを滴下した。室温で17.5時間攪拌した後、氷水にあげ、有機層を分離した。飽和食塩水で5回洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出溶媒: n-ヘキササン-酢酸エチル 1:5)、目的物を無色油状物として 1.238g得た。

【0124】¹H-NMR(δ , CDCl₃) : 1.99(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.40(t, 2H, J=5.0Hz), 3.62-3.69(m, 12H), 3.75(ddd, 1H, J=3.7Hz, 7.4Hz, 11.1Hz), 3.90-3.93(m, 1H), 3.94-9.98(dt, 1H, J=4.3Hz, 11.1Hz), 4.13(dd, 1H, J=6.8Hz, 11.2Hz), 4.18(dd, 1H, J=6.6Hz, 11.2Hz), 4.57(d, 1H, J=8.1Hz), 5.02(dd, 1H, J=3.4Hz, 10.5Hz), 5.21(dd, 1H, J=8.1Hz, 10.5Hz), 5.39(d, 1H, J=1.0Hz, 3.4Hz)。

【0125】 $[\alpha]_D$ -5.4° (c=1.02, CHCl₃)。

【0126】2) 化合物241の合成

化合物240、1.129gに酢酸エチル120mlを加えて溶かした。ここにp-トルエンスルホン酸1水和物 0.391g及びリンドライア触媒 0.570gを加え、50psiで5.5時間触媒還元した。さらにリンドライア触媒 0.564gを加え、50psiで5時間触媒還元した。触媒を濾去し、目的物を淡褐色油状物として 1.172g得た。これ以上の精製はせず、以下の反応に用いた。

【0127】3) 化合物1103の合成

2-(n-ヘキサデシル)オクタデカン酸 0.525gに塩化チオニル2mlを加え、6時間熱還流させた。塩化チオニルを減圧下留去した。残渣にベンゼンを加えて溶かし、減圧下濾去した (3回)。これ以上の精製はせず、以下の反応に用いた。

【0128】4) 化合物242の合成

化合物241、0.618gに塩化メチレン10mlを加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここにトリエチルアミン 268 μ lを加え、さらに上記反応で得た化合物1103全量を塩化メチレン4mlに溶かして加え、室温に昇温させつつ14時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出溶媒: n-ヘキササン-酢酸エチル 2:3)、目的物を 0.550g得た。

17

【0129】¹H-NMR(δ, CDCl₃) : 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.19-1.33(m, 56H), 1.35-1.42(m, 2H), 1.53-1.62(m, 2H), 1.97-2.03(m, 1H), 1.99(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.45-3.48(m, 1H), 3.48-3.54(t, 2H, J=5.0Hz), 3.61-3.68(m, 10H), 3.75(ddd, 1H, J=3.7Hz, 7.3Hz, 11.0Hz), 3.90-3.94(m, 1H), 3.96(d, 1H, J=4.4Hz), 4.13(dd, 1H, J=7.1Hz, 11.2Hz), 4.17(d, 1H, J=6.6Hz, 11.2Hz), 4.56(d, 1H, J=8.1Hz), 5.02(dd, 1H, J=3.5Hz, 10.5Hz), 5.21(dd, 1H, J=8.1Hz, 10.5Hz), 5.39(dd, 1H, J=1.0Hz, 3.5Hz), 5.96(t, 1H, J=5.6Hz).

【0130】

[α]_D²⁵ = -2.5° (c=1.00, CHCl₃, -MeOH 1:1).

【0131】5) 化合物243の合成

化合物242、0.518gにメタノール5ml及びベンゼン10mlを加えて溶かした。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を6滴加えてpH=10とし、室温で19時間攪拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール 1:1)、目的化合物を0.403g得た。

【0132】¹H-NMR(δ, pyridine-d₅, -D₂O) : 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.02-1.39(m, 52H), 1.44-1.62(m, 6H), 1.92-2.00(m, 2H), 2.51-2.57(m, 1H), 3.63-3.77(m, 14H), 3.93(dt, 1H, J=5.3Hz, 10.7Hz), 4.02-4.05(m, 1H), 4.14(dd, 1H, J=3.4Hz, 9.5Hz), 4.26(dt, 1H, J=4.9Hz, 10.7Hz), 4.40-4.44(m, 3H), 4.54(bd, 1H), 4.78(d, 1H, J_{1,2}=7.6Hz), 8.776(bt, 1H)。

【0133】

[α]_D²⁵ = -3.6° (c=1.00, CHCl₃, -MeOH 1:1)。

【0134】FAB-MS: [M+H]⁺; m/z=846。

【0135】(f) 化合物251の合成(図10)

1) 化合物HHHの合成

水素化ナトリウム1.55g(60%分散液)をn-ヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド40mlに懸濁させ、氷冷下攪拌した。ここにマロン酸ジベンジルエステル4.47mlをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶かして滴下し、室温で30分間攪拌した。再び氷冷してn-オクチルブロミド7.29mlを加え、60°Cで18時間攪拌した。溶媒を減圧下濾去した。残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 20:1)、目的物を無色油状物として7.227g得た。

【0136】¹H-NMR(δ, CDCl₃) : 0.87(t, 6H, J=7.1Hz), 1.02-1.09(m, 4H), 1.15-1.30(m, 20H), 1.86-1.89(m, 4H), 5.10(s, 4H), 5.10(s, 4H), 7.25-7.32(m, 10H)。

【0137】2) 化合物JJJの合成

18

化合物HHH 6.967gに酢酸エチル70mlを加えて溶かし、10%Pd-C 0.105g(乾物)を加え、11.5時間常圧接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧下留去した。化合物IIIを無色粉末として得た。これをアルゴン雰囲気下140°Cで2.5時間加熱した。放冷して化合物JJJを無色結晶として3.824g得た。

【0138】化合物III: ¹H-NMR(δ, CDCl₃) : 0.87(t, 6H, J=7.1Hz), 1.20-1.32(m, 24H), 1.94-1.97(m, 4H)。

10 【0139】化合物JJJ: ¹H-NMR(δ, CDCl₃) : 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.21-1.34(m, 24H), 1.43-1.51(m, 2H), 1.58-1.64(m, 2H), 2.33-2.38(m, 1H)。

【0140】3) 化合物KKKの合成

化合物JJJ 0.336gに塩化チオニル 1.5mlを加え、80°Cで2.5時間加熱した。塩化チオニルを減圧下留去した。残渣にベンゼンを加えて溶かし、減圧下留去した(3回)。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【0141】4) 化合物250の合成

20 化合物226、0.442gに塩化メチレン5mlを加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここにトリエチルアミン 259μlを加え、さらに上記反応で得た化合物KKK全量を塩化メチレン5mlを溶かして加え、室温に昇温させつつ12時間攪拌した。クロロホルムで希釈し、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 1:2)、目的物を無色非晶質として0.357g得た。

【0142】¹H-NMR(δ, CDCl₃) : 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.17-1.32(m, 24H), 1.36-1.43(m, 2H), 1.53-1.62(m, 2H), 1.97-2.03(m, 1H), 1.99(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.46-3.49(m, 2H), 3.54(t, 2H, J=5.0Hz), 3.58-3.69(m, 6H), 3.74(ddd, 1H, J=4.0Hz, 6.7Hz, 10.7Hz), 3.91(brt, 1H), 3.98(dt, 1H, J=4.4Hz, 10.7Hz), 4.13(dd, 1H, J=7.0Hz, 11.3Hz), 4.18(dd, 1H, J=6.6Hz, 11.3Hz), 4.55(d, 1H, J=8.0Hz), 5.02(dd, 1H, J=3.4Hz, 10.5Hz), 5.21(dd, 1H, J=8.0Hz, 10.5Hz), 5.39(dd, 1H, J=1.0Hz), 5.96(t, 1H, J=5.5Hz)。

【0143】[α]_D²⁵ = -5.6° (c=0.98, CHCl₃)。

40 【0144】5) 化合物251の合成

化合物250、0.325gにメタノール10ml及びベンゼン5mlを加えて溶かした。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を4滴加えてpH=11とし、室温で14時間攪拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール 1:1)、目的化合物を無色非晶質として0.235g得た。

50 【0145】¹H-NMR(δ, pyridine-d₅, -D₂O) : 0.85(t, 6H, J=7.0Hz), 1.16-1.38(m, 20H), 1.40-1.58(m, 6H)。

1.89-1.98(m, 2H), 2.49-2.55(m, 1H), 3.60-3.65(m, 4H), 3.69-3.77(m, 6H), 3.93(dt, 1H, J=5.3Hz, 10.7Hz), 4.05(brt, 1H), 4.15(dd, 1H, J=3.4Hz), 4.27(dt, 1H, J=5.0Hz, 10.7Hz), 4.42(d, 2H, J=6.1Hz), 4.44(dd, 1H, J=7.6Hz, 9.5Hz), 4.55(br d, 1H), 4.79(d, 1H, J=7.6Hz), 8.75(brt, 1H)。

【0146】

【 α 】。 ^{13}C = -2.0° (c=0.98, CHCl_3 , -MeOH 1:1)。

【0147】FAB-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z=578。

【0148】(g) 化合物830の合成(図11)

アミド体化合物829 (87mg) のメタノール (4ml) 溶液にナトリウムメトキシド (8 μl 、28%メタノール溶液) を加え、室温下 1.5時間攪拌して反応させた。

【0149】反応液を遠心分離に付し、得られた不溶物にメタノールを加えて再び遠心分離に付し、GalNAc誘導体化合物830を49mg (収率67%) 得た。

【0150】

R_f 0.37 (クロロホルム-メタノール-水 10:6:1)。

【0151】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ (ppm) in 500 MHz: 0.89(s, 6H), 2.01(brs, 9H), 4.45-4.50(m, 3H)。

【0152】IR(KBr): 3400, 3300, 1650, 1560 cm^{-1} 。

【0153】(h) 化合物833の合成(図12)

アミド体化合物832 (69mg) のメタノール (3ml) 溶液にナトリウムメトキシド (6 μl 、28%メタノール溶液) を加え、室温下 3時間攪拌して反応させた。

【0154】反応液を遠心分離に付し、得られた不溶物にメタノールを加えて再び遠心分離に付し、GalNAc誘導体化合物833を42mg (収率73%) 得た。

【0155】

R_f 0.35 (クロロホルム-メタノール-水 10:6:1)。

【0156】 $[\alpha]_D^{25}$ = -2.6° (c 0.58, クロロホルム-メタノール-水 10:10:3)。

【0157】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ (ppm) in 500 MHz: 0.89(t, 3H), 2.02(s, 9H), 4.4-4.5(m, 3H)。

【0158】IR(KBr): 3400, 3300, 1650, 1550 cm^{-1} 。

【0159】(i) 化合物852の合成(図13)

1) 化合物1103の合成

2-(n-ヘキサデシル)オクタデカン酸 0.291g に塩化チオニル 2ml を加え、6時間加熱還流した。塩化チオニルを減圧下留去した。残渣にベンゼンを加えて溶かし、減圧下濾去した。(2回)。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【0160】2) 化合物855の合成

化合物818、0.278g に塩化メチレン 5ml を加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここにトリエチルアミン 139 μl を加え、さらに上記反応で得た化合物1103全量を塩化メチレン 5ml に溶かして加え、室温に昇温させつつ3日間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

製し(溶出溶媒: 塩化メチレン-メタノール 70:

1)、目的物を無色非晶質として 0.318g 得た。

【0161】 $^1\text{H-NMR}$ で2種のconformer の約1:1の混合物となっており、以下のNMRの水素数は、各々のconformer の水素1つを1Hとして数えて示してある。

【0162】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CD_3OD): 0.90(t, 12H, J=7.0Hz), 1.20-1.42(m, 116H), 1.51-1.59(m, 4H), 1.93(s, 3H), 1.94(2, 3H), 1.95(s, 6H), 2.03(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.15-2.21(m, 2H), 3.34-3.41(m, 4H), 3.36(t, 2H, J=5.6Hz), 3.57-5.76(m, 10H), 3.90-3.96(m, 2H), 4.02(brt, 2H), 4.07-4.19(m, 6H), 4.64(d, 1H, J=8.5Hz), 4.65(d, 1H, J=8.5Hz), 5.05(dd, 1H, J=9.5Hz, 3.4Hz), 5.08(dd, 1H, J=9.4Hz, 3.3Hz), 5.33(brd, 1H), 5.34(brd, 1H)。

【0163】

【 α 】。 ^{13}C = -12.2° (c=1.00, CHCl_3 , -MeOH 1:1)。

【0164】3) 化合物856 (GalNAc-t-pas) の合成
化合物855、0.300g にベンゼン 4ml 及びメタノール 2ml を加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を3滴加えてpH=12とし、室温で12時間攪拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒: クロロホルム-メタノール 1:1)、目的化合物を無色粉末として 0.147g 得た。

【0165】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , pyridine- d_5 , - D_2O): 0.88(t, 3H, J=7.0Hz), 1.19-1.41(m, 52H), 1.43-1.62(m, 6H), 1.92-2.00(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.52-2.59(m, 1H), 3.63-3.80(m, 10H), 3.91(dt, 1H, J=5.4Hz), 3.99-4.01(br t, 1H), 4.19(dt, 1H, J=4.6Hz, 11.0Hz), 4.33(dd, 1H, J=3.2Hz, 10.6Hz), 4.37-4.42(m, 3H), 4.49(dm, 1H, J=3.2Hz), 4.82(dd, 1H, J=8.4Hz, 10.6Hz), 5.05(d, 1H, J=8.4Hz), 8.84(br t, 1H)。

【0166】

【 α 】。 ^{13}C = -5.9° (c=0.99, CHCl_3 , -MeOH 1:1)。

【0167】FAB-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z=843。

【0168】(j) 化合物718の合成(図14)

1) 化合物715の合成

β -D-ラクトースオクタアセテート(化合物701) 6.99g 及び2-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]エタノール 2.35g を塩化メチレン 40ml に溶かし、氷冷下攪拌した。ここに三フッ化硼素ジエチルエーテル錯体 5.1ml を塩化メチレン 15ml に溶かして15分間で滴下した。室温で15時間攪拌した後、氷水にあげ、有機層を分離した。3回水洗した後(水層は中性となった)、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 1:2)、目的物を無色油状物として 2.87g 得た。

21

【0169】¹H-NMR(δ , CDCl₃) : 1.97(s, 3H), 2.04(s, 9H), 2.06(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.40(t, 2H, J=5.0Hz), 3.58-3.75(m, 10H), 3.79(t, 1H, J=9.4Hz), 3.85-3.88(m, 1H), 3.89-3.93(m, 1H), 4.06-4.15(m, 2H), 4.47-4.50(m, 2H), 4.57(d, 1H, J=8.0Hz), 4.90(dd, 1H, J=8.0Hz, 9.5Hz), 4.95(dd, 1H, J=3.5Hz, 10.3Hz), 5.11(dd, 1H, J=8.0Hz, 10.3Hz), 5.20(t, 1H, J=9.4Hz), 5.35(bd, 1H, J=3.5Hz)。

【0170】 $[\alpha]_D^{25} = -9.8^\circ$ (c=1.03, CHCl₃)。

【0171】2) 化合物716の合成

化合物715、2.69gに酢酸エチル150mlを加えて溶かした。ここにp-トルエンスルホン酸1水和物0.65g及びリンドライ触媒1.32gを加え、50psiで4.5時間接触還元した。さらにリンドライ触媒1.31gを加え、50psiで2.5時間接触還元した。触媒を濾去し、目的物を淡褐色油状物として3.11g得た。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【0172】4) 化合物717の合成

化合物716、1.51gに塩化メチレン20ml及びトリエチルアミン220 μ lを加えて溶かし、ここに上記反応で得た化合物1103全量を塩化メチレン5mlに溶かして加え、さらに19.5時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、10%クエン酸、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル 1:2)、目的物を無色油状物として1.62g得た。

【0173】¹H-NMR(δ , CDCl₃) : 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.19-1.43(m, 58H), 1.54-1.61(m, 2H), 1.97(s, 3H), 1.97-2.11(m, 1H), 2.04(s, 3H), 2.05(s, 6H), 2.06(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.44-3.73(m, 12H), 3.79(t, 1H, J=9.4Hz), 3.86-3.89(m, 1H), 3.91-3.95(m, 1H), 4.06-4.15(m, 3H), 4.48-4.51(m, 2H), 4.55(d, 1H, J=8.0Hz), 4.90(dd, 1H, J=8.0Hz, 9.4Hz), 4.96(d, 1H, J=3.4Hz, 10.5Hz), 5.11(dd, 1H, J=8.1Hz, 10.5Hz), 5.20(t, 1H, J=9.4Hz), 5.34(dd, 1H, J=0.9Hz, 3.4Hz), 5.95(t, 1H, J=5.5Hz)。

【0174】 $[\alpha]_D^{25} = -6.6^\circ$ (c=1.05, CHCl₃)。

【0175】5) 化合物718の合成

化合物717、0.79gにメタノール5ml及びベンゼン10mlを加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を5滴加えてpH=12とし、室温で3時間攪拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール 2:1)、目的化合物を0.60g得た。

【0176】¹H-NMR(δ , pyridine-d₅-D₂O) : 0.88(t, 6H, J=6.8Hz), 1.20-1.61(m, 58H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.50-2.58(m, 1H), 3.59-3.82(m, 11H), 3.84-3.91(m, 2

22

H), 3.99(bt, 1H), 4.10-4.14(m, 2H), 4.18-4.26(m, 3H), 4.34(dd, 1H, J=5.0Hz, 11.0Hz), 4.40-4.50(m, 5H), 4.77(d, 1H, J=7.5Hz), 5.06(d, 1H, J=8.0Hz), 8.82(b t, 1H)。

【0177】

$[\alpha]_D^{25} = -3.0^\circ$ (c=1.01, CHCl₃, -MeOH 2:1)。

【0178】FAB-MS: [M+H]⁺; m/z=964。

【0179】(k) 化合物1105の合成(図15)

1) 化合物1101の合成

10 β -D-グルコースペンタアセテート6.16g及び2-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]エタノール6.59gを塩化メチレン50mlに溶かし、氷冷下攪拌した。ここに三フッ化硼素ジエチルエーテル錯体8.7mlを塩化メチレン10mlに溶かして5分間で滴下した。室温で1時間攪拌した後、氷水にあげ、有機層を分離した。4回水洗いした後(水層は中性となった)、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル 2:1)、目的物を無色油状物として2.27gを得た。

【0180】¹H-NMR(δ , CDCl₃) : 2.01(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.09(s, 3H), 3.41(t, 2H, J=5.0Hz), 3.63-3.78(m, 10H), 3.93-3.97(m, 1H), 4.14(dd, 1H, J=2.0Hz, 12.5Hz), 4.26(dd, 1H, J=5.0Hz, 12.5Hz), 4.62(d, 1H, J=7.9Hz), 5.00(dd, 1H, J=7.9Hz, 9.8Hz), 5.09(t, J=9.8Hz), 5.21(t, 1H, J=9.8Hz)。

【0181】 $[\alpha]_D^{25} = -12.1^\circ$ (c=1.01, CHCl₃)。

【0182】2) 化合物1102の合成

化合物1101、2.11gに酢酸エチル150mlを加えて溶かした。ここにp-トルエンスルホン酸1水和物0.79g及びリンドライ触媒1.04gを加え、50psiで6.5時間接触還元した。さらにリンドライ触媒1.04gを加え、50psiで3時間接触還元した。触媒を濾去し、目的物を淡褐色油状物として2.49g得た。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【0183】3) 化合物1103の合成

2-(n-ヘキサデシル)オクタデカン酸0.91gに塩化チオニル5mlを加え、6時間加熱還流させた。塩化チオニルを減圧下留去した。残渣にベンゼンを加えて溶かし、減圧下留去した(2回)。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【0184】4) 化合物1104の合成

化合物1102、0.90gに塩化メチレン30ml及びトリエチルアミン190 μ lを加えて溶かし、ここに上記反応で得た化合物1103全量を塩化メチレン5mlに溶かして加え、さらに2時間攪拌し、さらに室温で30分間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、1N塩酸、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1)、

50

目的物を無色油状物として0.67g得た。

【0185】¹H-NMR(δ, CDCl₃) : 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.22-1.43(m, 58H), 1.56-1.62(bs, 2H), 1.97-2.02(m, 1H), 2.01(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.09(s, 3H), 3.44-3.76(m, 12H), 3.95-3.98(m, 1H), 4.10-4.16(m, 2H), 4.26(dd, 1H, J=4.8Hz, 12.3Hz), 4.60(d, 1H, J=8.1Hz), 5.00(dd, 1H, J=8.1Hz, 9.5Hz), 5.09(t, 1H, J=9.5Hz), 5.21(t, 1H, J=9.5Hz), 5.99(t, 1H, J=5.6Hz)。

【0186】[α]_D²⁵ = -8.3° (c=1.02, CHCl₃)。

【0187】5) 化合物1105の合成

化合物1104、0.62gにメタノール6ml及びベンゼン12mlを加えて溶かし、氷冷下撹拌した。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を5滴加えてpH=12とし、室温で5時間撹拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒: 塩化メチレン-メタノール 1:1)、目的化合物を0.46g得た。

【0188】¹H-NMR(δ, pyridine-d₅-D₂O) : 0.88(t, 6H, J=6.8Hz), 1.22-1.60(m, 58H), 1.92-1.99(m, 2H), 2.51-2.58(m, 1H), 3.59-3.67(m, 4H), 3.68-3.78(m, 6H), 3.90-3.95(m, 2H), 4.00(t, 1H, J=7.8Hz), 4.15-4.27(m, 3H), 4.32(dd, 1H, J=5.5Hz, 11.7Hz), 4.51(d, 1H, J=11.7Hz), 4.85(d, 1H, J=7.8Hz), 8.78(t, 1H, J=5.0Hz)。

【0189】[α]_D²⁵ = -7.1° (c=1.02, CHCl₃)。

【0190】FAB-MS: [M+H]⁺; m/z=802。

【0191】(1) 化合物1205の合成(図16)

1) 化合物1202の合成

β-D-リボーステトラアセテート(化合物1201) 4.29g及び2-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]エタノール1.183gを塩化メチレン40mlに溶かし、氷冷下撹拌した。ここに三フッ化硼素ジエチルエーテル錯体3.32mlを塩化メチレン6mlに溶かして滴下した。室温で1時間撹拌した後、氷水にあげ、有機層を分離した。6回水洗した後(水層は中性となった)、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1)、目的物を無色油状物として1.967g得た。

【0192】¹H-NMR(δ, CDCl₃) : 2.06(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.11(s, 3H), 3.40(t, 2H, J=5.0Hz), 3.64-3.69(m, 9H), 3.85(ddd, 1H, J=3.1Hz, 5.1Hz, 10.3Hz), 4.14(dd, 1H, J=6.0Hz, 11.4Hz), 4.28-4.32(m, 1H), 4.34(dd, 1H, J=3.8Hz, 11.4Hz), 5.06(s, 1H), 5.28(d, 1H, J=4.8Hz), 5.35(dd, 1H, J=4.8Hz, 7.0Hz)。

【0193】[α]_D²⁵ = -14.5° (c=1.04, CHCl₃)。

【0194】2) 化合物1203の合成

化合物1202、1.844gに酢酸エチル100mlを加えて溶かした。ここにp-トルエンスルホン酸1水和物0.809g

及びリンドライ触媒0.944gを加え、50psiで4時間接触還元した。さらにリンドライ触媒0.855gを加え、50psiで3時間接触還元した。触媒を濾去し、目的物を淡褐色油状物として2.422g得た。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【0195】3) 化合物1103の合成

2-(n-ヘキサデシル)オクタデカン酸1.024gに塩化チオニル5mlを加え、2.5時間加熱還流させた。塩化チオニルを減圧下留去した。残渣にベンゼンを加えて溶かし、減圧下留去した(3回)。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【0196】4) 化合物1204の合成

化合物1203に塩化メチレン20ml及びトリエチルアミン236μlを加えて溶かし、氷冷下撹拌した。ここにトリエチルアミン283μlを加え、さらに上記反応で得た化合物1103全量を塩化メチレン5mlに溶かして加え、室温に昇温させつつ17時間撹拌した。塩化メチレンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 3:2)、目的物を0.910g得た。

【0197】¹H-NMR(δ, CDCl₃) : 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.21-1.34(m, 56H), 1.35-1.44(m, 2H), 1.56-1.63(m, 2H), 1.96-2.02(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.11(s, 3H), 3.45-3.48(m, 2H), 3.54(t, 2H, J=5.0Hz), 3.59-3.66(m, 7H), 3.84-3.88(m, 1H), 4.15(dd, 1H, J=5.3Hz, 10.9Hz), 4.29-4.32(m, 1H), 4.33(dd, 1H, J=4.0Hz, 10.9Hz), 5.06(s, 1H), 5.28(d, 1H, J=5.0Hz), 5.35(dd, 1H, J=5.0Hz, 6.7Hz), 6.01(t, 1H, J=5.6Hz)。

【0198】[α]_D²⁵ = -6.9° (c=1.03, CHCl₃)。

【0199】5) 化合物1205の合成

化合物1204、0.477gにメタノール3ml及びベンゼン6mlを加えて溶かした。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を6滴加えてpH=12とし、室温で1.5時間撹拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒: クロロホルム-メタノール 1:1)、目的物を0.389g得た。

【0200】¹H-NMR(δ, pyridine-d₅-D₂O) : 0.89(t, 6H, J=7.0Hz), 1.20-1.39(m, 52H), 1.44-1.62(m, 6H), 1.92-2.01(m, 2H), 2.55-2.60(m, 1H), 3.65-3.78(m, 7H), 4.09(ddd, 1H, J=3.3Hz, 6.0Hz, 10.8Hz), 4.14(dd, 1H, J=5.3Hz, 11.8Hz), 4.27(dd, 1H, J=3.3Hz, 11.8Hz), 4.55(d, 1H, J=4.9Hz), 4.72-4.75(m, 1H), 4.84-4.86(m, 1H), 5.48(s, 1H), 8.84(bt, 1H)。

【0201】

[α]_D²⁵ = -13.3° (c=1.00, CHCl₃ → MeOH 1:1)。

【0202】FAB-MS: [M+H]⁺; m/z=772。

【0203】(m) 化合物4-3の合成(図17)

(i) 化合物1-1と化合物3-1のグリコシル化反応
化合物1-1 (6.00g) とアルコール体 (化合物3-1) (8.04g) を塩化メチレン (180ml) に溶解し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (9.05g) を加え、室温で5日間攪拌した。

【0204】反応液をクロロホルムで希釈し、水、5% NaHCO_3 水、水で順次洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (200g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で2回精製し、 α -グリコシド (化合物3-2) (3.66g) と β -グリコシド (化合物3-3) (1.60g) を得た。

【0205】(α -グリコシド)

$[\alpha]_D + 92.1^\circ$ (c 0.91, CHCl_3) .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.63-3.73 (9H, m), 3.75 (3H, s), 3.77 (2H, m), 3.82-3.87 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J=10.02\text{ Hz}$), 4.88 (1H, dd, $J=3.67\text{ Hz}$, 10.26 Hz), 5.17 (1H, dd, $J=9.77\text{ Hz}$, 10.02 Hz), 5.21 (1H, d, $J=3.67\text{ Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=9.77\text{ Hz}$, 10.26 Hz) .

(ii) 化合物3-4の合成

化合物3-2 (3.70g) をDMF (40ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (0.74g) を加え、浴温60°Cで20時間攪拌した。

【0206】反応液混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (200g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、目的化合物3-4 (2.10g) を無色油状物質として得た。

【0207】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.40 (2H, t, $J=5.13\text{ Hz}$), 3.63-3.73 (9H, m), 3.75 (3H, s), 3.82-3.87 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J=10.26\text{ Hz}$), 4.88 (1H, dd, $J=3.66\text{ Hz}$, 10.26 Hz), 5.17 (1H, dd, $J=9.77\text{ Hz}$, 10.26 Hz), 5.21 (1H, d, $J=3.66\text{ Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=9.77\text{ Hz}$, 10.26 Hz) .

(iii) 化合物3-5の合成

化合物3-4 (1.70g) とp-トルエンスルホン酸1水和物 (0.66g) をエタノール (100ml) に溶解し、リンドラ触媒 (3.00g) を加え、室温40psiで5時間接触還元を行った。

【0208】触媒を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、目的化合物3-5 (2.05g) を無色泡状物質として得た。

【0209】(iv) 化合物4-2の合成

カルボン酸 (化合物4-1) (204mq)、N-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu) (46mq) およびN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (83mq)

の塩化メチレン (20ml) 溶液を室温で20時間攪拌した。反応液に塩化メチレン (5ml) に溶かしたアミン体 (化合物3-5) (364mq) を加え、ついでトリエチルアミン (115mq) を加え室温で3時間攪拌した。

【0210】反応液をクロロホルムで希釈し、水、5% NaHCO_3 水、水、クエン酸水、水で順次洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (30g) を用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 1:1) で精製し、目的化合物4-2 (65mq) を無色粉末として得た。

【0211】

$[\alpha]_D + 50.0^\circ$ (c 0.83, CHCl_3) .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, t, $J=6.59\text{ Hz}$), 1.20-1.33 (56H, m), 1.34-1.43 (2H, m), 1.53-1.63 (2H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 2.03 (6H, s), 2.06 (3H, s), 3.45-3.50 (2H, m), 3.25-3.57 (2H, m), 3.58-3.64 (4H, m), 3.64-3.69 (2H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.81-3.87 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J=10.26\text{ Hz}$), 4.88 (1H, dd, $J=3.66\text{ Hz}$, 10.26 Hz), 5.17 (1H, dd, $J=9.28\text{ Hz}$, 10.26 Hz), 5.24 (1H, d, $J=3.66\text{ Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.28\text{ Hz}$, 10.26 Hz), 6.04 (1H, m) .

(v) 化合物4-3の合成

化合物4-2 (540mq) をメタノール (3ml) に加え、28% NaOMe in MeOH (20 μ l) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にメタノール (3ml) と0.1N NaOH 水 (2ml) を加え、室温で6時間攪拌した。

【0212】反応液を氷冷し、母液をデカンテーションで除き、析出した目的化合物4-3 (35mq) を無色粉末として得た。

【0213】

$[\alpha]_D + 23.1^\circ$ (c 0.46, MeOH) .

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.90 (6H, t, $J=6.84\text{ Hz}$), 1.12-1.34 (56H, m), 1.34-1.45 (2H, m), 1.50-1.58 (2H, m), 2.19 (1H, m), 3.34-3.46 (4H, m), 3.52-3.56 (2H, m), 3.60-3.64 (2H, m), 3.64-3.74 (6H, m), 3.88-3.92 (1H, m), 3.93 (1H, d, $J=10.26\text{ Hz}$), 4.86 (1H, d, $J=3.91\text{ Hz}$) .

(n) 化合物8-2の合成 (図18)

(i) 化合物6-1と化合物3-1のグリコシル化反応
化合物6-1 (876mq) とアルコール (化合物3-1) (830mq) を塩化メチレン (50ml) に溶解し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (932mq) を加え、室温で21時間攪拌した。

【0214】反応液をクロロホルムで希釈し、水、5% NaHCO_3 水、水で順次洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (150g) を用いるカラムク

ロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール 200:1 →クロロホルム-メタノール100:1）で精製し、β-グリコシド（化合物7-2）（566mq）、ついでβ-グリコシド（化合物7-2）とα-グリコシド（化合物7-1）の3:1の混合物（208mq）を得た。

【0215】（β-グリコシド）

$[\alpha]_D +4.6^\circ$ (c 1.75, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.89 (1H, dd, J = 11.70 Hz, 12.95 Hz), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.43 (1H, dd, J = 4.88 Hz, 12.95 Hz), 3.51-3.56 (1H, m), 3.62-3.85 (9H, m), 3.80 (3H, s), 3.88-3.97 (2H, m), 4.12 (1H, dd, J = 8.30 Hz, 12.46 Hz), 4.13 (1H, ddd, J = 10.26 Hz, 10.51 Hz, 10.99 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 2.20 Hz, 10.51 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 2.44 Hz, 12.46 Hz), 5.25 (1H, ddd, J = 4.88 Hz, 10.99 Hz, 11.70 Hz), 5.28 (1H, ddd, J = 2.44 Hz, 3.42 Hz, 8.30 Hz), 5.40 (1H, dd, J = 2.20 Hz, 3.42 Hz), 5.93 (1H, d, J = 10.26 Hz).

(ii) 化合物7-3の合成

化合物7-2（675mq）をDMF（15ml）に溶解し、アジ化ナトリウム（137mq）を加え、浴温60°Cで40時間攪拌した。

【0216】反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル（50g）を用いるカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール 150:1）で精製し、目的化合物7-3（510mq）を無色油状物質として得た。

【0217】

$[\alpha]_D +2.6^\circ$ (c 1.02, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.89 (1H, dd, J = 11.70 Hz, 12.94 Hz), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.44 (1H, dd, J = 4.89 Hz, 12.94 Hz), 3.43-3.50 (2H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 3.61-3.73 (7H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.12 (1H, dd, J = 8.55 Hz, 12.46 Hz), 4.14 (1H, ddd, J = 10.02 Hz, 10.50 Hz, 10.75 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 2.20 Hz, 10.50 Hz), 4.90 (1H, dd, J = 2.44 Hz, 12.46 Hz), 5.25 (1H, ddd, J = 4.89 Hz, 10.75 Hz, 11.70 Hz), 5.27 (1H, ddd, J = 2.44 Hz, 3.42 Hz, 8.55 Hz), 5.40 (1H, dd, J = 2.20 Hz, 3.42 Hz), 5.94 (1H, d, J = 10.02 Hz).

(iii) 化合物7-4の合成

化合物7-3（510mq）とp-トルエンスルホン酸1水

和物（150mq）をメタノール（50ml）に溶解し、リンドラ触媒（1.50g）を加え、室温50psiで7時間接触還元を行った。触媒を濾去後、濾液を減圧下で濃縮し、目的化合物（590mq）を得た。

【0218】(iv) 化合物8-1の合成

カルボン酸（化合物4-1）（153mq）、N-ヒドロキシスクシイミド（35mq）およびN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（62mq）の塩化メチレン（40ml）とヘキサン（20ml）との混合溶液を室温15時間攪拌した。

10 反応液にアセトニトリル（20ml）に溶かしたアミン体化合物7-4（200mq）を加え、ついでトリエチルアミン（53mq）を加え室温で24時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、クロロホルムで希釈し、水、5% NaHCO₃水、水、クエン酸水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル（50g）を用いるカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール 150:1）で精製し、目的化合物8-1（162mq）を無色ワックスとして得た。

【0219】

$[\alpha]_D +5.9^\circ$ (c 1.03, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J = 6.84 Hz), 1.20-1.33 (56H, m), 1.33-1.44 (2H, m), 1.53-1.64 (2H, m), 1.86 (3H, s), 1.90 (1H, dd, J = 11.48 Hz, 12.94 Hz), 1.99-2.05 (1H, m), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.43 (1H, dd, J = 4.89 Hz, 12.94 Hz), 3.30-3.38 (1H, m), 3.40-3.70 (9H, m), 3.80 (3H, s), 3.79-3.89 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J = 8.55 Hz, 12.46 Hz), 4.12 (1H, ddd, J = 10.02 Hz, 10.75 Hz, 10.75 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 2.44 Hz, 10.75 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 2.44 Hz, 12.46 Hz), 5.25 (1H, ddd, J = 2.44 Hz, 3.42 Hz, 8.55 Hz), 5.28 (1H, ddd, J = 4.89 Hz, 10.75 Hz, 11.48 Hz), 5.41 (1H, dd, J = 2.44 Hz, 3.42 Hz), 6.28 (1H, m), 6.36 (1H, d, J = 10.02 Hz).

(v) 化合物8-2の合成

40 化合物8-1（155mq）をメタノール（4ml）に溶解し、28% NaOMe in MeOH（20μl）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノール（12ml）に溶解し、0.1 N NaOH水（3ml）を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を加熱後「アンバーライトIRC-50」を加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固し、残渣をエーテルで洗浄し、目的化合物8-2（99mq）を無色粉末として得た。

【0220】¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.90 (6H, t, J = 6.59 Hz), 1.20-1.44 (58H, m), 1.50-1.58 (2H, m), 1.63 (1H, dd, J = 11.72

H z, 12.95 H z), 1.99 (3 H, s), 2.18 (1 H, m), 2.42 (1 H, dd, J = 4.89 H z, 12.95 H z), 3.36-3.40 (2 H, m), 3.43-3.47 (1 H, m), 3.51-3.59 (3 H, m), 3.60-3.74 (8 H, m), 3.76-3.83 (2 H, m), 3.84-3.94 (2 H, m), 3.96-4.02 (1 H, m).

(o) 化合物12-8の合成 (図19)

(i) 化合物12-3の合成

1, 6-アンヒドロラクトースパーアセテート (化合物12-1) (50 g, 86.7 mmol)、28%ナトリウムメチレート 2 mlおよびメタノール 600 mlの混合物を室温で4時間攪拌し、常法で処理して1, 6-アンヒドロラクトース (化合物12-2) (28.5 g)を得た。

【0221】 $[\alpha]_D^{25}$ -46.5° (c 1.0, H₂O). 化合物12-2 (16.2 g)をビリジン 150 mlに溶解し、塩化トリチル (20.9 g)を加えて50°Cで2時間反応させた。次いで、室温で塩化ベンゾイルのビリジン溶液 (50.6 g)を加えて1晩攪拌した。

【0222】反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン、1:1)で精製して、化合物12-3 (35 g)を得た。

【0223】C₂₈H₃₄O₁₁としての元素分析値は、計算値: C, 72.93; H, 5.01に対し実測値 C, 72.63; H, 5.30であった。

【0224】

$[\alpha]_D^{25}$ +54.2° (c 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): 3.16 (1 H, dd, J = 9.5 Hz, 8.8 Hz), 3.35 (1 H, dd, J = 9.5 Hz, 5.6 Hz), 3.74 (1 H, s), 3.76 (1 H, dd, J = 7.6 Hz, 6.0 Hz), 4.01 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 4.08 (1 H, dd, J = 8.8 Hz, 5.6 Hz), 4.53 (1 H, d, J = 5.4 Hz), 4.94 (1 H, s), 5.24 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 5.63 (1 H, dd, J = 10.3 Hz, 3.4 Hz), 5.64-5.65 (2 H, m), 5.78 (1 H, dd, J = 10.3 Hz, 8.1 Hz), 7.0-8.1 (40 H, m).

(ii) 化合物12-4の合成

化合物12-3 (34.5 g)をクロロホルム-メタノール-水 (100:100:1)の混合溶媒 400 mlに溶解し、パラトルエンスルホン酸 (1.2 g)を添加し、50°Cで6時間反応させた。

【0225】反応液を飽和重曹水で中和し、溶媒を留去し、クロロホルムで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン、1:1)で精製して化合物12-4 (18.6 g)を得た。

【0226】C₂₇H₃₂O₁₁としての元素分析値は、計算値: C, 66.86; H, 4.77に対し実測値: C, 66.43; H, 4.95であった。

【0227】

$[\alpha]_D^{25}$ +104.3° (c 1.02, CHCl₃).

(iii) 化合物12-5の合成

化合物12-4 (18.5 g)をビリジン90 mlに溶解して氷冷し、ジフェニルホスホクロリド (8.27 g)を加え、室温に戻して1時間攪拌した。

【0228】反応液を氷水中に注加し、クロロホルムで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン、1:1)により精製して、化合物12-5 (18.6 g)を得た。

【0229】C₂₉H₃₄O₁₁Pとしての元素分析値は、計算値: C, 65.79; H, 4.59; P, 2.88に対し実測値 C, 65.66; H, 4.83; P, 3.24であった。

【0230】

$[\alpha]_D^{25}$ +53.8° (c 0.976, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): 3.78 (2 H, m), 4.02 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 4.04 (1 H, ddd, J = 10.5 Hz, 7.5 Hz, 7.0 Hz), 4.22 (1 H, ddd, J = 10.5 Hz, 8.0 Hz, 7.0 Hz), 4.34 (1 H, t, J = 6.0 Hz), 4.56 (1 H, d, J = 5.4 Hz), 4.96 (1 H, s), 5.31 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 5.58 (1 H, dd, J = 10.4 Hz, 3.4 Hz), 5.67 (2 H, m), 5.86 (1 H, dd, J = 10.4 Hz, 8.1 Hz), 7.0-8.1 (35 H, m).

(iv) 化合物12-6の合成

化合物12-5 (18.2 g)、トリフロロ酢酸29 mlおよび無水酢酸 356 mlの混合物を室温で20時間攪拌した。

【0231】反応液を減圧濃縮し、残固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン、1:1)により精製して化合物12-6 ($\alpha/\beta = 71/29$) (17 g)を得た。

【0232】C₂₈H₃₂O₁₁Pとしての元素分析値は、計算値: C, 64.18; H, 4.70; P, 2.63に対し実測値: C, 64.10; H, 4.79; P, 2.88であった。

【0233】

$[\alpha]_D^{25}$ +50.5° (c 1.02, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): (α -アノマー); 2.03, 2.14 (each s), 3.43 (dt, J = 10.5 Hz, 7.0 Hz, 7.0 Hz), 3.63 (dt, J = 10.5 Hz, 10.5 Hz, 7.0 Hz), 3.90 (t, J = 7.0 Hz), 4.03 (m), 4.06 (t, J = 10.3 Hz), 4.22 (dd, J = 11.4 Hz, 3.4 Hz), 4.27 (dd, J = 11.4 Hz, 1.7 Hz), 4.77 (d, J = 8 Hz), 5.37 (dd, J = 8.5 Hz, 3.5 Hz), 5.67 (dd, J = 10.2 Hz, 7.8 Hz), 5.69 (s), 5.97 (dd, J = 10.3 Hz, 8.5 Hz), 6.47 (d, J = 3.5 Hz), 7.1-8.0 (m).

(β -アノマー); 2.02, 2.10 (each s, 2 × OAc), 3.40 (dt, J = 10.5 Hz, 7.0 Hz), 3.56 (dt, J = 10.5 Hz, 10.5 Hz, 7.0 Hz), 3.77 (m), 4.71 (d, J = 7.8 Hz), 5.50 (dd, J =

31

10.0Hz, 8.3 Hz), 5.64 (dd, J=10.5Hz, 7.8 Hz), 5.74 (t, J=9.5 Hz), 5.86 (d, J=8.3 Hz), 7.1-8.0 (m).

(v) 化合物12-7の合成

化合物12-6 (10g)、トリエチレングリコールn-オクタデシルエーテル (3.4 g)、塩化メチレン 150mlおよび「モレキュラーシーブ4A」(MS4A)の混合物を氷冷し、トリメチルシリルトリフレート (2.82g)を滴下し、室温で3時間反応させた。

【0234】反応液を10%重曹水中に注加し、有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン-酢酸エチル=ヘキサン、1:1:1)により精製し化合物12-7 (2.7g)を得た。

【0235】mp: 39~40°C.

C₃₃H₅₈O₂, Pとしての元素分析値は、計算値: C, 67.08; H, 6.69%に対し実測値: C, 66.65; H, 6.72であった。

【0236】

[α]_D²⁰ +18.4° (c 0.964, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): 0.89 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.27 (30H, s), 1.57 (2H, m), 2.00 (3H, s), 3.3-3.7 (14H, m), 3.65 (1H, ddd, J=9.4 Hz, 5.0 Hz, 1.7 Hz), 3.98 (1H, t, J=9.4 Hz), 4.15 (1H, dd, J=12.0 Hz, 5.0 Hz), 4.32 (1H, dd, J=12.0 Hz, 1.7 Hz), 4.72 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.74 (1H, d, J=7.9 Hz), 5.34 (1H, dd, J=10.0 Hz, 3.0 Hz), 5.37 (1H, dd, J=10.0 Hz, 7.9 Hz), 5.64 (1H, dd, J=10.0 Hz, 7.9 Hz), 5.67 (1H, m), 5.69 (1H, t, J=10.0 Hz), 7.1-8.0 (35H).

(vi) 化合物12-8の合成

化合物12-7 (0.9g)を酢酸エチル18mlに溶解し、酸化白金を触媒に用いて常温常圧で20時間接触還元した。触媒を濾去し、28%ナトリウムメチラートで中和後 (pH6) 溶媒を留去した。残固体をベンゼン-メタノール (1:1, 24ml)に溶解し、28%ナトリウムメチラート 0.6mlを添加して室温で20時間攪拌した。

【0237】反応液に1N HCl 3.1mlを加えてから溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (「CHP-20」, 22mm×40cm, 0~50%アセトニトリル)により精製して化合物12-8の粉末を得た (0.402g, 80%)。この一部を 0.5N NaOH-エタノールで再結晶して化合物12-8の二ナトリウム塩として分析用試料とした。

【0238】mp: 195~199 °C (dec).

C₃₃H₅₆O₂, PNa₂・4H₂Oとしての元素分析値は、計算値: C, 46.85; H, 8.40; P, 3.36; Na, 4.98%に対し実測値: C, 47.06; H, 8.32; P, 3.31; Na, 4.83であった。

32

【0239】[α]_D²⁰ -4.5° (c 0.8, H₂O).
¹H-NMR (D₂O): 0.91 (3H, bs), 1.33 (30H, bs), 1.60 (2H, bs), 3.3-4.5 (28H, bm).

(p) 化合物15-2の合成 (図20)

(i) 化合物14-1の合成

マンノースバーアセテート (20.0g, 51.24mmol) および2-[2-(2-クロロエトキシ)エトキシ]エタノール (11.232g)の塩化メチレン (300ml)溶液にボロントリフルオライドエーテル錯体 (25.21ml)の塩化メチレン (25ml)溶液を氷冷下に加え、一晚室温にて攪拌した。

【0240】得られた溶液を氷水に加え、クロロフォルム200mlを加えて抽出した。有機層を4回水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、残渣を1700mlのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1-1:1)、目的物を得た。6.861 g.

【0241】

[α]_D²⁰ = +33.3° (c 1.35, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.987, 2.039, 2.100, 2.153 (4s, 3H), 3.397 (t, 2H, J=5.1 Hz), 3.61-3.85 (m, 10H), 4.064 (m, 1H), 4.107 (dd, 1H, J=2.4 Hz, 12.2 Hz), 4.286 (dd, 1H, J=5.1 Hz), 4.873 (d, 1H, J=1.7 Hz), 5.270 (dd, 1H, J=3.4 Hz), 5.288 (t, 1H, J=10.0 Hz), 5.364 (dd, 1H).

(ii) 化合物14-2の合成

化合物14-1 (5.861 g) およびナトリウムアジド (1.146 g)にDMF (50ml)を加え、60°Cにて17時間加熱攪拌した。

【0242】得られた溶液に水100ml 加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を3回水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を350mlのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)、目的物を得た。4.468 g.

【0243】

[α]_D²⁰ = +35.6° (c 1.04, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.988, 2.040, 2.100, 2.153 (4s, 3H), 3.640 (t, 2H, J=5.9 Hz), 3.64-3.84 (m, 10H), 4.068 (m, 1H), 4.117 (dd, 1H, J=2.4 Hz, 12.2 Hz), 4.287 (dd, 1H, J=5.1 Hz), 4.874 (d, 1H, J=1.5 Hz), 5.267 (dd, 1H, J=3.7 Hz), 5.289 (t, 1H, J=10.0 Hz), 5.362 (dd, 1H).

(iii) 化合物14-3の合成

化合物14-2 (4.4676g)のメタノール (100ml)溶液にナトリウムメチラートメタノール溶液 (5モル/l)

を10滴加え、室温にて3時間撹拌した。得られた溶液に酸性イオン交換樹脂「ダウエックス50W×8」を加え中和した後、樹脂を濾別し、溶媒を減圧下留去した。残渣を100mlのピリジンに溶解し、トリチルクロリド(3.203g)を加え、50°Cで3時間加熱撹拌した。さらにトリチルクロリド(1.231g)を加え、70°Cで14時間加熱した。得られた溶液を室温まで冷却し、ベンゾイルクロリド(3.692ml)を加え、一晚室温で撹拌した。溶液を氷水に加え、クロロフォルム200mlにて抽出した。有機層を2N塩酸で2回、水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、残渣にパラトルエンスルホン酸200mgを加え、クロロフォルム：メタノール：水=65：15：1の混合溶媒を50ml加えて溶解し、50°Cにて5時間加熱撹拌した。

【0244】得られた溶液をトリエチルアミンにて中和し、溶媒を減圧下留去した。残渣に水50mlを加え、クロロフォルムにて抽出した。溶媒を減圧下留去し、残渣を500mlのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し(ヘキサン：酢酸エチル=2：1-1：1)、目的物を得た。2.4106g, 42.0%。

【0245】

【 α 】。 ^{13}C = -107.2° (c 1.75, CHCl₃)。

^1H -NMR (CDCl₃, δ) : 3.376 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 3.68-3.86 (m, 12H), 3.92-3.96 (m, 1H), 4.166 (br d, dd), 4.196 (br d, 1H), 5.168 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 5.702 (dd, 1H, J = 3.4 Hz), 5.823 (t, 1H, J = 10.0 Hz), 5.993 (dd, 1H), 7.23-7.63 (m, 9H), 7.80-8.12 (m, 6H)。

(iv)化合物14-4の合成

化合物14-3 (2.4066g)のピリジン(20ml)溶液に氷冷下ジフェニル燐酸クロリド(1.493g)のピリジン(3ml)溶液を滴下し、室温で一晩撹拌した。得られた溶液を氷水に加え、クロロフォルム(100ml)にて抽出した。有機層を2N塩酸で2回、飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を500mlのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)、目的物を得た。2.848g, 87.2%。

【0246】

【 α 】。 ^{13}C = -58.6° (c 1.04, CHCl₃)。

^1H -NMR (CDCl₃, δ) : 3.384 (t, 2H, J = 5.0 Hz), 3.68-3.75 (m, 9H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.39-4.43 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 2H), 5.092 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 5.683 (dd, 1H, J = 2.5 Hz), 5.86-5.92 (m, 2H), 7.10-7.59 (m, 19H), 7.80-8.08 (m, 6H)。

(v)化合物の14-5の合成

化合物14-4 (2.8443g)およびパラトルエンスルホン

酸1水和物(613.5mg)をメタノール20mlおよび酢酸エチル20mlの混合溶媒に溶解し、リンドライ触媒(1.0g)を加え、50psiの水素雰囲気下6時間撹拌した。さらにリンドライ触媒(1.0g)を加え、50psiの水素雰囲気下3時間撹拌した。

【0247】触媒を濾過し、溶媒を減圧下留去して目的物を得た。3.075g。この化合物は特に精製をする事なく次の段階の合成に用いた。

【0248】(vi)化合物15-1の合成

化合物14-5 (2.1047)、2-バルミチルスチアリン酸(1.354g)、N-ヒドロキシスクシイミド(306mg)およびトリエチルアミン(0.683ml)の混合物を塩化メチレン40mlおよびヘキサン20mlに溶解し、この溶液にDCC(549mg)を加え、室温下一晩撹拌した。溶液を氷水に加えクロロフォルムにて抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を200mlのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し(ヘキサン：酢酸エチル=2：1-1：1)、目的物を得た。796mg。

20 【0249】

【 α 】。 ^{13}C = -52.4° (c 1.11, CHCl₃)。

^1H -NMR (CDCl₃, δ) : 0.876 (t, 6H, J = 6.9 Hz), 1.18-1.39 (m, 56H), 1.52-1.60 (m, 4H), 1.95-2.01 (m, 1H), 3.43-3.47 (m, 2H), 3.538 (m, 2H), 3.62-3.77 (m, 11H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.39-4.48 (m, 3H), 5.103 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 5.679 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 5.86-5.93 (m, 2H), 6.062 (br t, 1H), 7.09-7.59 (m, 19H), 7.80-8.08 (m, 6H)。

30 (vii)化合物15-2の合成

化合物15-1 (780mg)および酸化白金50mgに酢酸エチル20mlおよびメタノール10mlを加え、一晚常圧の水素雰囲気下で撹拌した。触媒を濾過し、溶媒を減圧下留去した。残渣にベンゼン2mlおよびメタノール6mlを加え溶解し、ナトリウムメチラートメタノール溶液(5モル/l)を30滴加えてpHを11とし、室温にて一晩撹拌した。

【0250】溶液を1N塩酸にて中和した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をクロロフォルム：メタノール：水=65：15：1の混合溶媒2mlに溶解し、150mlのシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロフォルム：メタノール：水=65：25：3から60：35：7までのグラジエント溶離、総量2000ml、100フラクション)にて分離した。フラクション38-47を濃縮した。残渣をクロロフォルム：メタノール：水=65：15：1の混合溶媒に溶解し、強酸性イオン交換樹脂「ダウエックス50W×8」にて処理した後、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下濃縮し、クロロフォルム：メタノール=9：1の混合溶媒に溶解し、「Sephadex LH-20」(22mmφ×400mm、クロロフォルム：メタノール=9：1溶離)にて分

離した。フラクション5-10を濃縮して目的物を得た。
230mq, 65.8%。

【0251】 $[\alpha]_D^{25} = +15.3^\circ$ (c 1.12, クロロフォルム:メタノール=9:1)。

(g) 化合物28-2の合成(図21)

(i) 化合物11-4の合成

化合物11-3, 0.745 gに塩化チオニル4 mlを加え、5時間加熱下還流させた。塩化チオニルを減圧下留去し、残渣にベンゼンを加え、減圧下留去した(2回)。それ以上の精製はせずに以下の反応に用いた。

【0252】(ii)化合物28-1の合成

化合物27-4, 1.175 gに塩化メチレン10mlを加えて溶かし、氷冷下撹拌した。ここにトリエチルアミン350 μ lを加え、さらに(a)で得られた化合物11-4全量を塩化メチレン5mlに溶かして加え、室温に昇温させつつ14時間撹拌した。

【0253】溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒:n-ヘキサン:酢酸エチル 1:1)、目的物を無色非晶質として1.23 g得た。

【0254】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.88 (t, 6H, $J=7.0$ Hz), 1.18-1.31 (m, 56H), 1.33-1.41 (m, 2H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.93-1.99 (m, 1H), 3.33-3.34 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 4H), 3.45-3.48 (m, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.73 (ddd, 1H, $J=3.6$ Hz, 7.2 Hz, 10.9 Hz), 3.94 (ddd, 1H, $J=3.5$ Hz, 4.7 Hz, 11.2 Hz), 4.06-4.10 (m, 1H), 4.41 (ddd, 1H, $J=6.3$ Hz, 11.5 Hz, 8.7 Hz), 4.47 (ddd, 1H, $J=2.5$ Hz, 7.3 Hz, 11.5 Hz), 4.89 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 5.45 (dd, 1H, $J=8.0$ Hz, 9.8 Hz), 5.45 (t, $J=9.8$ Hz), 5.85 (t, 1H, $J=9.8$ Hz), 5.96 (brs, 1H), 7.13-7.54 (m, 19H), 7.81 (dd, 2H, $J=1.2$ Hz, 8.3 Hz), 7.90 (dd, 2H, $J=1.2$ Hz, 8.3 Hz), 7.95 (dd, 2H, $J=1.2$ Hz, 8.3 Hz)。
 $[\alpha]_D^{25} = +1.3^\circ$ (c=1.02, CHCl_3 , -MeOH 1:1)
 R_f : 0.27 (n-hexane-AcOEt 2:3)。

(iii) 化合物28-2の合成

化合物28-1, 1.216 gにテトラヒドロフラン30ml及びメタノール10mlを加えて溶かした。ここに酸化白金0.015 gを加え、常圧で6日間接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧下留去した。残渣にベンゼン8ml及びメタノール8mlを加えて溶かし、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を22滴加え(pH=11)、室温で11.5時間撹拌した。

【0255】氷冷して1N塩酸で中和し、溶媒を減圧下留去した。残渣を「Sephadex LH-20」カ

ラムで精製した(樹脂:約150ml、溶出溶媒:クロロホルム-メタノール-水 10:10:3)。目的化合物を無色粉末として0.640 g得た。

【0256】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3 , -D₂O 5:1) : 0.88 (t, 6H, $J=7.0$ Hz), 1.16-1.34 (m, 56H), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 1H), 3.26-6.36 (m, 19H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3 , -CD₃OD-D₂O 10:10:3) : 14.25, 23.04, 27.83, 29.71, 29.84, 30.02, 32.30, 33.07, 39.23, 47.78, 63.09 ($J=2.4$ Hz), 69.00-70.50, 69.28, 74.12, 75.70, 76.42 ($J=5.5$ Hz), 103.55, 178.38。

【0257】 $[\alpha]_D^{25} = -14.2^\circ$ (c=1.05, CHCl_3 , -MeOH 1:1)。

R_f : 0.44 (CHCl_3 , -MeOH-H₂O 60:35:7)。

FAB-MS: $[M+H]^+$; $M/Z=882$, $[M+Na]^+$; $M/Z=904$ 。

20 (r) 化合物18-2の合成(図22)

(i) 化合物17-1の合成

ガラクトースパーアセテート(10.0g)および2-(2-(クロロエトキシ)エトキシ)-エタノール(5.616g)の塩化メチレン(150ml)溶液にポロントリフルオリドエーテル錯体(12.6ml)の塩化メチレン(30ml)溶液を氷冷下加え、一晚室温にて撹拌した。

【0257】得られた溶液を氷水に加え、クロロフォルム(150ml)を加えて抽出した。有機層を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を1000mlのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)、目的物を得た。6.51g。

【0258】 $[\alpha]_D^{25} = -0.4^\circ$ (c 1.098, クロロフォルム)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.986, 2.051, 2.063, 2.152 (4s, 3H), 3.63-3.78 (m, 11H), 3.95-3.98 (m, 1H), 3.917 (brt, 1H), 4.131 (dd, 1H, $J=6.8$ Hz, 11.2 Hz), 4.178 (dd, 1H, $J=6.6$ Hz), 4.576 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 5.023 (dd, 1H, $J=3.4$ Hz), 5.212 (dd, 1H, $J=10.5$ Hz), 5.390 (brd, 1H)。

(ii) 化合物17-2の合成

化合物17-1 (6.445 g) およびナトリウムアジド(1.26 g)にDMF(50ml)を加え、60°Cにて17時間加熱撹拌した。

【0259】得られた溶液に水(100ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を500mlのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し(ヘキ

37

サン：酢酸エチル=2：1.5-1：1）、目的物を得た。5.30g。

【0260】

$[\alpha]_D^{25} = -3.2^\circ$ (c 1.04, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.984, 2.048, 2.060, 2.148 (4 s, 3H), 3.398 (t, 2H, J = 5.0 Hz), 3.63-3.69 (m, 8H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.95-3.98 (m, 1H), 3.910 (br t, 1H), 4.131 (dd, 1H, J = 6.8 Hz, 1.2 Hz), 4.176 (dd, 1H, J = 6.3 Hz), 4.571 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.023 (dd, 1H, J = 3.4 Hz), 5.210 (dd, 1H, J = 10.5 Hz), 5.387 (dd, 1H, J = 1.0 Hz)。

(iii) 化合物17-3の合成

化合物17-2 (4.957 g) のメタノール (70ml) 溶液にナトリウムメチラートメタノール溶液 (5モル/l) を10滴加え、室温にて3時間攪拌した。溶液に酸性イオン交換樹脂「ダウエックス50W×8」を加えて中和した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をビリジン (30ml) に溶解し、この溶液に氷冷下ジフェニルリン酸クロリド (3.688 g) のビリジン溶液を滴下し、室温で8時間攪拌した。得られた溶液にベンゾイルクロリド (4.55ml) を加え、一晩攪拌した。

【0261】溶液を氷水に加え、クロロフォルム (200ml) にて抽出した。有機層を2N塩酸で2回、飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を500ml のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し (ヘキサン：酢酸エチル=2：1-1：1)、目的物を得た。3.468 g。

【0262】

$[\alpha]_D^{25} = +91.8^\circ$ (c 1.02, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.305 (t, 2H, J = 5.0 Hz), 3.35-3.63 (m, 8H), 3.753 (m, 1H), 3.978 (m, 1H), 4.196 (br t, 1H), 4.364 (ddd, 1H, J = 5.6 Hz, 10.7 Hz, 8.3 Hz), 4.467 (ddd, 1H, J = 7.1 Hz, 9.0 Hz), 4.859 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.524 (dd, 1H, J = 3.4 Hz), 5.746 (dd, 1H, J = 10.5 Hz), 5.881 (br d, 1H), 7.14-7.62 (m, 19H), 7.78-8.05 (m, 6H)。

(iv) 化合物17-4の合成

化合物17-3 (3.424 g) およびパラトルエンスルホン酸1水和物 (739mg) をメタノール (20ml) および酢酸エチル (120ml) の混合溶媒に溶解し、リンドライ触媒 (1.2 g) を加え、50psi の水素雰囲気下7時間攪拌した。

【0263】触媒を濾過し、溶媒を減圧下留去して目的物 (4.00g) を得た。この化合物は特に精製をする事なく次の段階の合成に用いた。

【0264】(v) 化合物18-1の合成

38

化合物17-4 (2.00g)、2-バルミチルスチアリン酸 (1.188 g)、N-ヒドロキシスクシイミド (269mg) および4-ジメチルアミノビリジン (523mg) のDMF (100ml) 溶液にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (482mg) を加え、室温で一晩攪拌した。N, N'-ジシクロエキシルカルボジイミド (200mg) をさらに加え、さらに一晩攪拌した。

【0265】折出したN, N'-ジシクロヘキシル尿素を濾去し、40℃にて溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル (40ml) を加え、不溶物を濾別した。濾液を減圧下濃縮し、残渣を200ml のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し (ヘキサン：酢酸エチル=2：1-1：1)、目的物を得た。773mg。

【0266】

$[\alpha]_D^{25} = +58.9^\circ$ (c 1.13, CHCl₃)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.877 (t, 6H, J = 6.9 Hz), 1.16-1.34 (m, 56H), 1.52-1.61 (m, 4H), 1.91-1.99 (m, 1H), 3.30-3.33 (m, 2H), 3.35-3.63 (m, 8H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 4.196 (br t, 1H), 4.357 (ddd, 1H, J = 5.6 Hz, 10.7 Hz, 8.5 Hz), 4.468 (ddd, 1H, J = 7.1 Hz, 9.0 Hz), 4.848 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.523 (dd, 1H, J = 3.5 Hz), 5.747 (dd, 1H, J = 10.4 Hz), 5.878 (br d, 1H), 7.13-7.62 (m, 19H), 7.77-8.05 (m, 6H)。

(vi) 化合物18-2の合成

化合物18-1 (506mg) および酸化白金 (50mg) にテトラヒドロフラン (20ml) およびメタノール (10ml) を加え、一晩常圧の水素雰囲気下攪拌した。触媒を濾過し、溶媒を減圧下留去した。残渣にメタノール (15ml) を加え溶解し、ナトリウムメチラートメタノール溶液 (5モル/l) を20滴加えてpHを11とし、室温にて5時間攪拌した。

【0267】溶液を1N塩酸にて中和した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をクロロフォルム：メタノール=1：1の混合溶媒に溶解し、2.5 g のシリカゲルを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた乾燥シリカゲルを150ml のクロロフォルム：メタノール：水=65：25：4の溶媒混合物で充填したシリカゲルカラムに詰め、目的物を含むフラクションを採取した (22mmφ×400mm、クロロフォルム：メタノール：水=65：25：4から2：2：0.5までのグラジエント溶離、総量1000ml、100フラクション)。フラクション13-41を濃縮した。残渣をクロロフォルム：メタノール=9：1の混合溶媒に溶解し、同溶剤で詰めた「Sephadex LH-20」 (22mmφ×400mm、クロロフォルム：メタノール=9：1溶離) にて分離した。フラクション5-8を濃縮して目的物を得た。201mg。

【0268】 $[\alpha]_D^{25} = -3.8^\circ$ (c 1.09, クロロフォルム:メタノール=9:1)。

Mass M/Z: 882 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, -CD₃, OD=5/1, δ): 0.884 (t, 6H), 1.20-1.33 (m, 56H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.51-1.59 (m, 2H), 2.05-2.11 (m, 1H), 3.416 (br t, 2H, J=5.0 Hz), 3.51-3.77 (m, 12H), 3.931 (br d, 1H, J=1.0 Hz), 4.01-4.20 (m, 3H), 4.267 (d, 1H, J=7.6 Hz)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, -CD₃, OD=5/1, δ): 14.16, 22.87, 27.83, 32.13, 33.18, 39.18, 47.88, 64.55 (J=4.9 Hz), 67.97, 68.53, 70.17, 70.31, 70.51, 70.60, 71.51, 73.33, 73.54 (J=8.1 Hz), 103.77, 177.71。

実施例3 (リボソームの調製)

実施例1及び2で合成した本発明の化合物のうち化合物1205及び28-2を除く計16種の化合物のそれぞれを使用し、次のようにしてリボソームを調製した。

【0269】L- α -ジバルミトイルホスファテジルコリン80 μmol 、コレステロール80 μmol 、ジセチルリン酸8 μmol 及び本発明の化合物16 μmol をクロロホルムおよびメタノールの濾液(容積比1:1)に溶かした。次に、窒素ガス気流中で有機溶媒を除去して遠沈管のガラス壁にリビッドフィルムを生成させた。

【0270】ここに予め約45°Cに加温した1mMイヌリンのリン酸緩衝化生理食塩水(pH 7.4) 8mlを加えて振盪し、更に軽く超音波処理してリボソームの懸濁液を調製した。これを45~60°Cに加温し、次いで0.08 μm の孔径を有するポリカーボネート製メンブランフィルターを通過させ、粒径約0.08 μm のリボソームの懸濁液を調製した。

【0271】なお、化合物1205及び28-2も、同様にしてリボソーム化できる。

【0272】同様にして、本発明の化合物に替えて実施例1で合成した4種のコントロール化合物をそれぞれ使用してリボソームの懸濁液を調製した。

【0273】実施例4 (評価試験)

イ、試料

実施例1で合成した4種の本発明の化合物及び4種のコントロール化合物を使用して1mMイヌリンの代わりに ^3H -イヌリン 140 μCi を含有する1mMイヌリンを使用した以外は、実施例3におけると同様にして計8種のリボソームを得、これらを試料とした。

【0274】ロ、試験方法

用意した8種の試料をそれぞれSD系雄性ラット(体重

200~250g)の後肢静脈より体重100g当たりL- α -ジバルミトイルホスファテジルコリン及びコレステロールの合計として5 μmol を注入した。

【0275】投与後6時間後にラットを屠殺し、各種組織を約200mg採り、乾燥後燃焼装置にて燃焼し、液体シンチレーション法によりその放射活性を求め、各臓器1gあたりのイヌリン濃度を求めた。

【0276】ハ、結果

結果を、図23~26に示す。

10 【0277】この結果より、少なくとも2個のアルキル基を有する脂質誘導体を含有するリボソーム(本発明)は、1個のアルキル基を有する化合物を使用した以外は本発明の方法と同じ方法で製造したリボソーム(コントロール)に比べ、臓器認識性の向上がみられる。

【0278】

【発明の効果】本発明により、安定性に優れ、臓器指向性に優れ、そして薬物保持機能等に優れたリボソームが容易に提供されるところとなった。

【図面の簡単な説明】

20 【図1】実施例1における反応を示す。
 【図2】実施例1における反応を示す。
 【図3】実施例1における反応を示す。
 【図4】実施例1における反応を示す。
 【図5】実施例1における反応を示す。
 【図6】実施例1における反応を示す。
 【図7】実施例1における反応を示す。
 【図8】実施例1における反応を示す。
 【図9】実施例2における反応を示す。
 【図10】実施例2における反応を示す。
 30 【図11】実施例2における反応を示す。
 【図12】実施例2における反応を示す。
 【図13】実施例2における反応を示す。
 【図14】実施例2における反応を示す。
 【図15】実施例2における反応を示す。
 【図16】実施例2における反応を示す。
 【図17】実施例2における反応を示す。
 【図18】実施例2における反応を示す。
 【図19】実施例2における反応を示す。
 【図20】実施例2における反応を示す。
 40 【図21】実施例2における反応を示す。
 【図22】実施例2における反応を示す。
 【図23】実施例4における結果を示す。
 【図24】実施例4における結果を示す。
 【図25】実施例4における結果を示す。
 【図26】実施例4における結果を示す。

【図1】

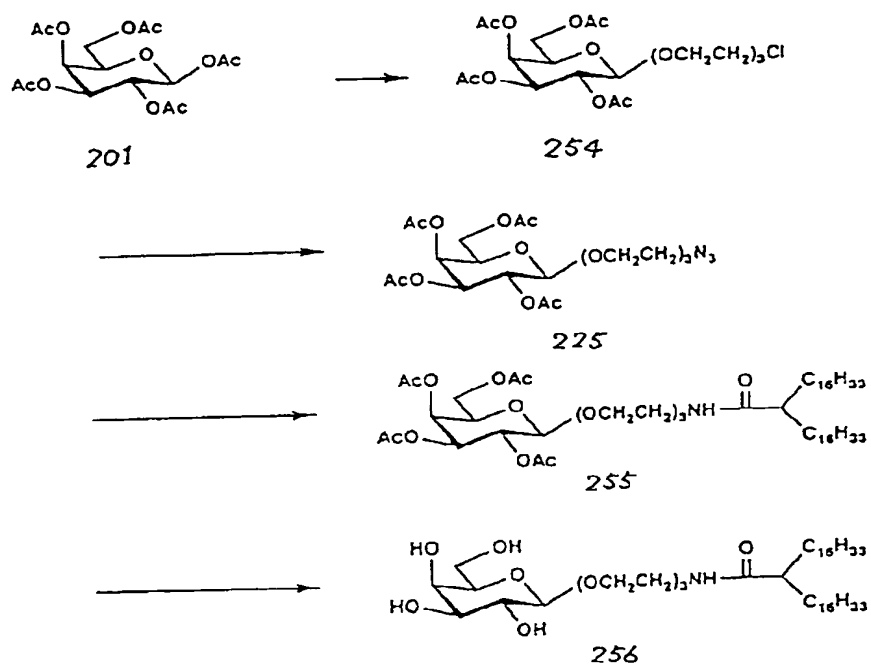
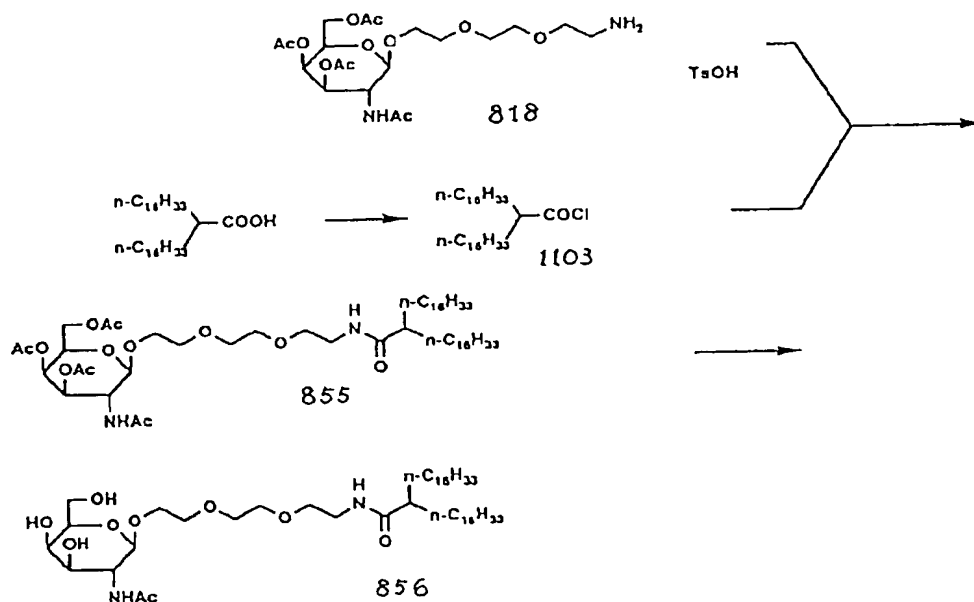


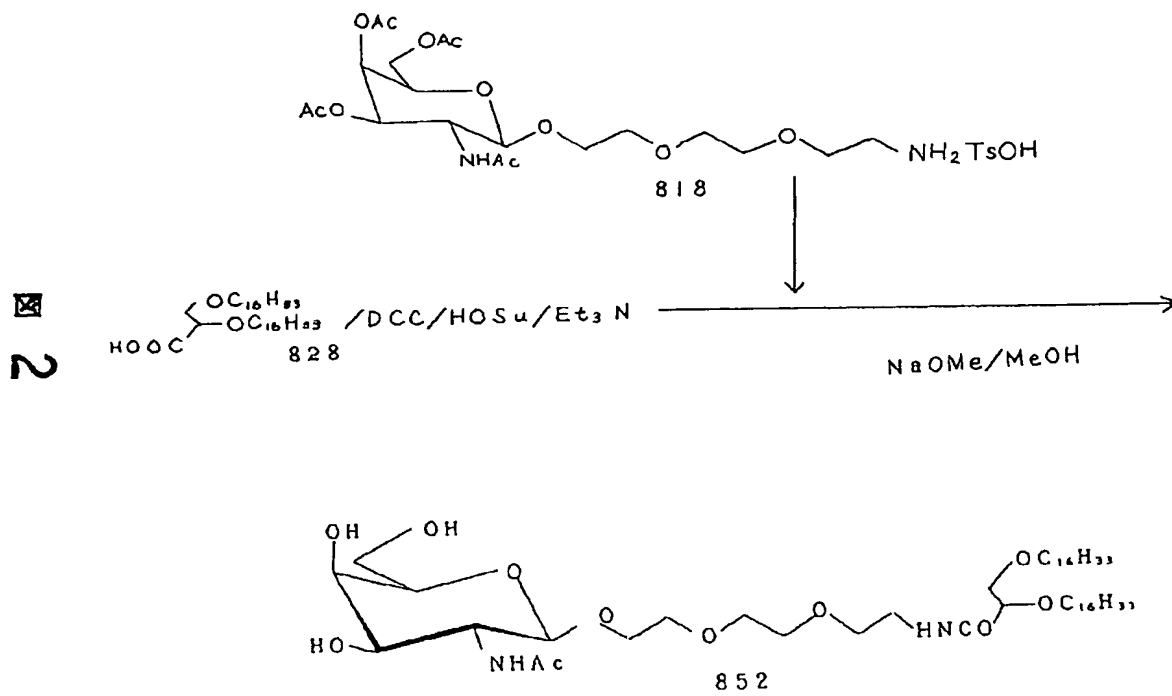
図 1

【図13】

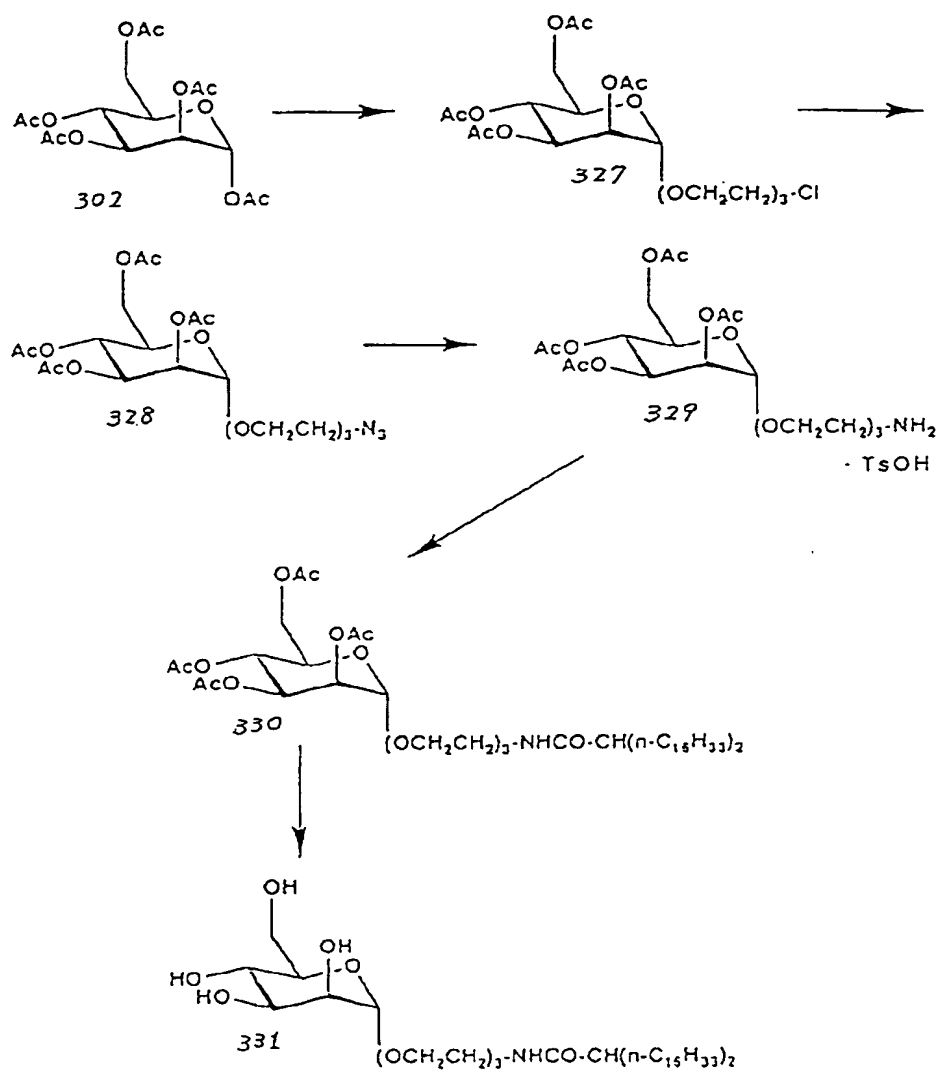
13



【図2】



【図3】



【図4】

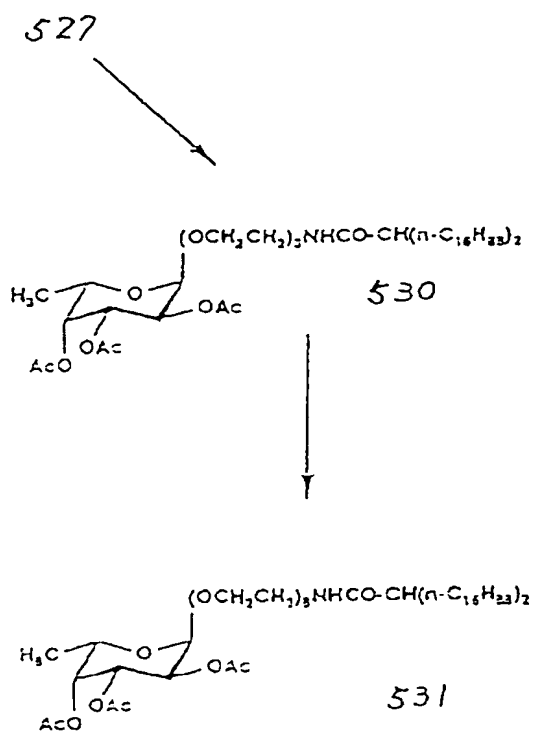


図 4

【図7】

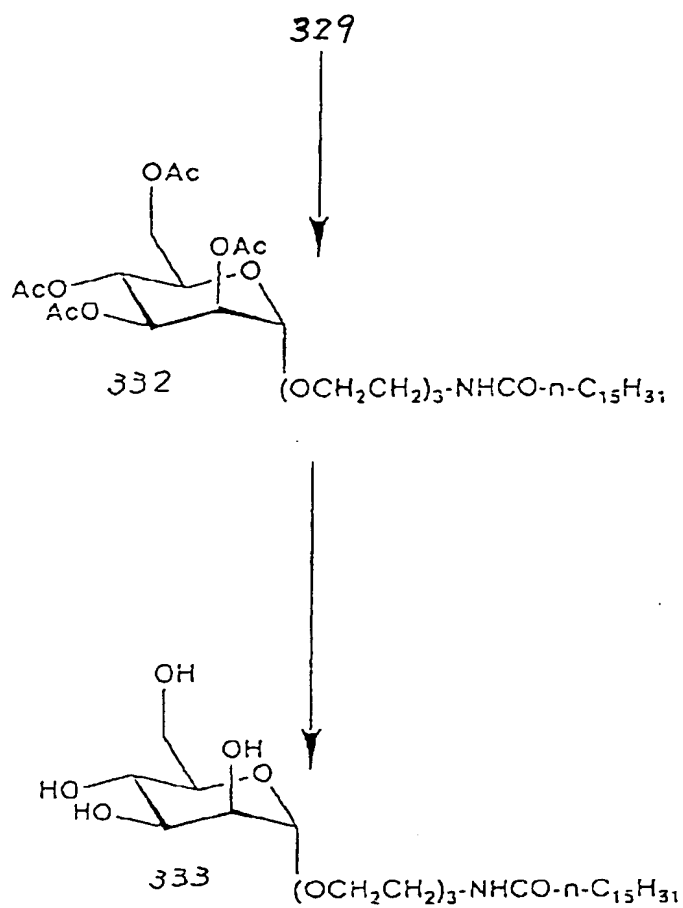
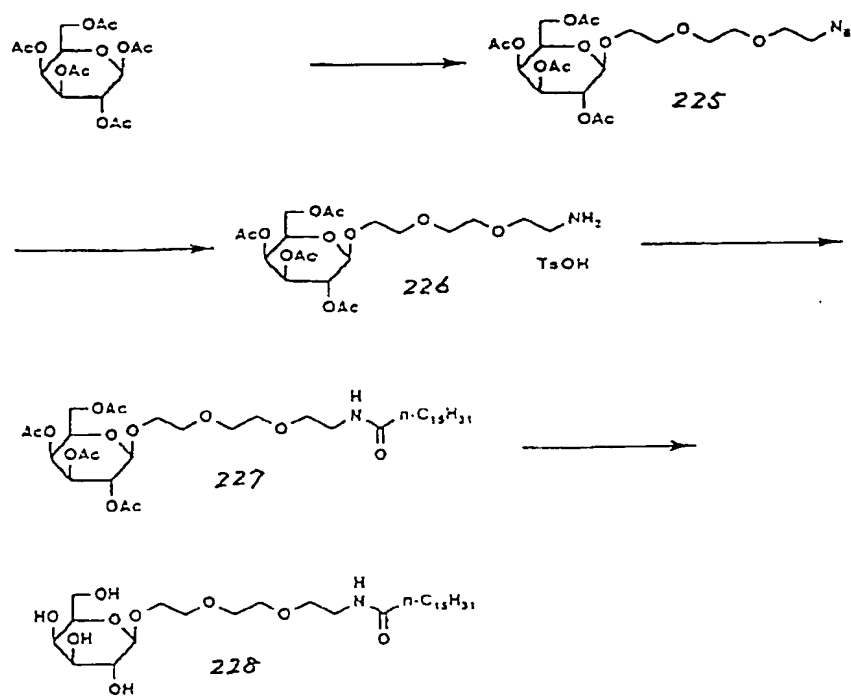


図 7

【図5】



【図6】

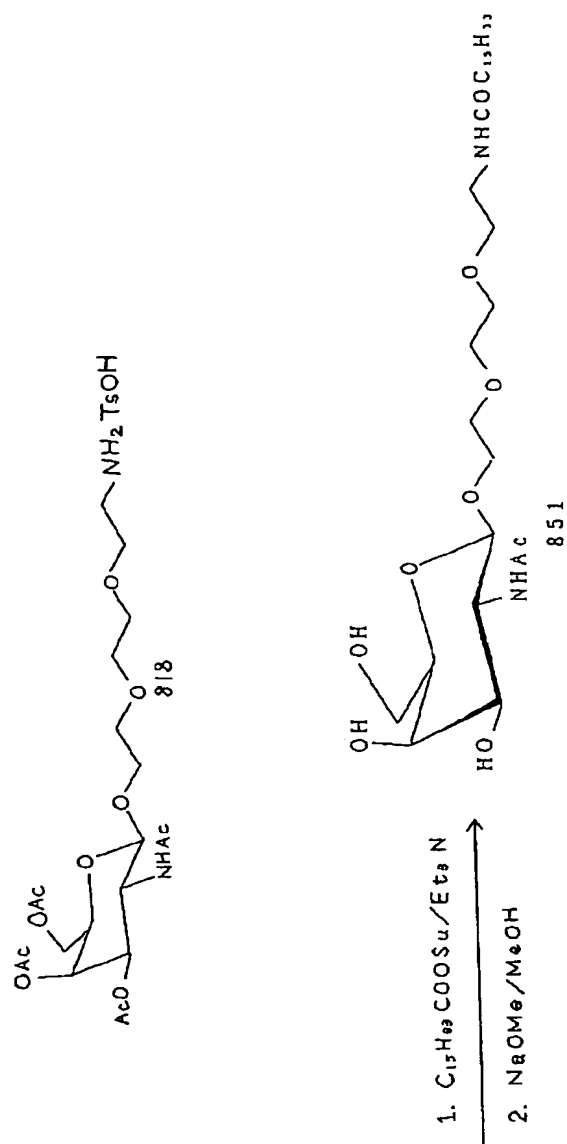


図 6

【図11】

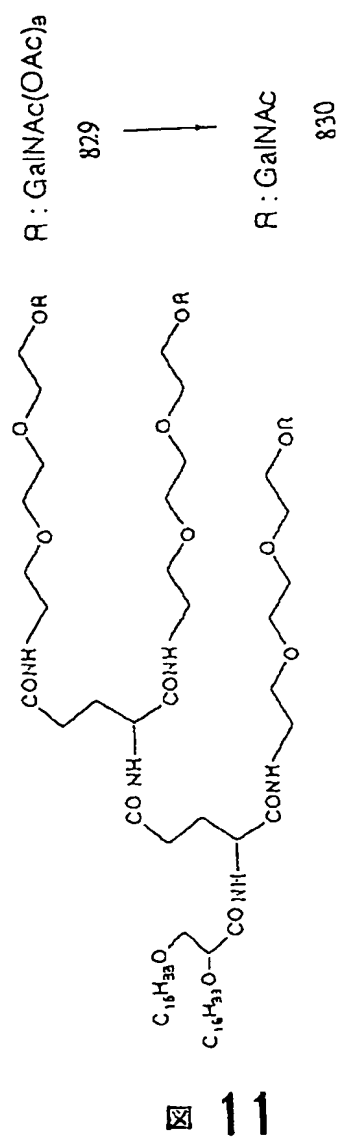
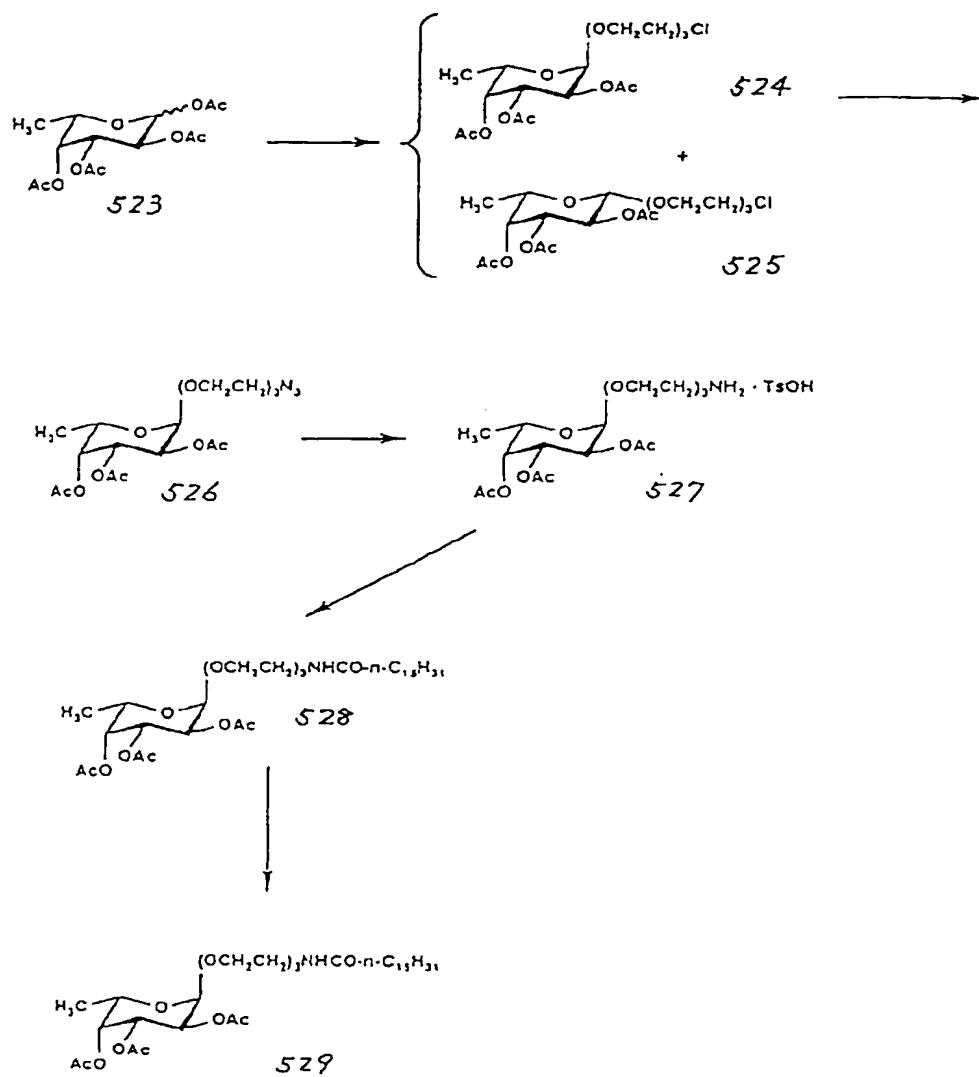
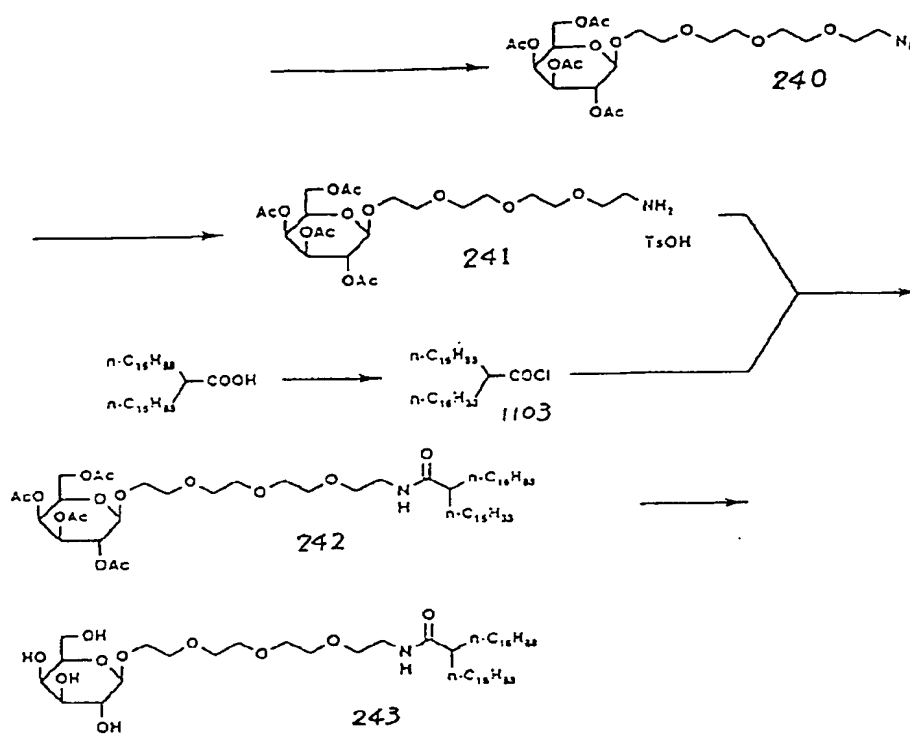


図 11

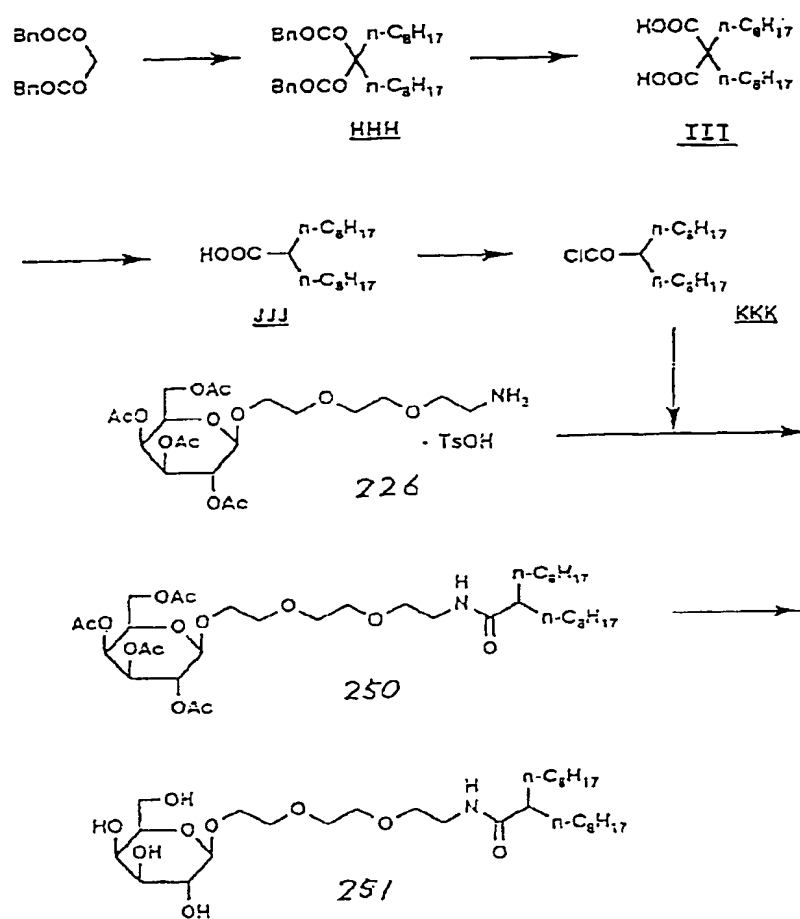
【図8】



【図9】

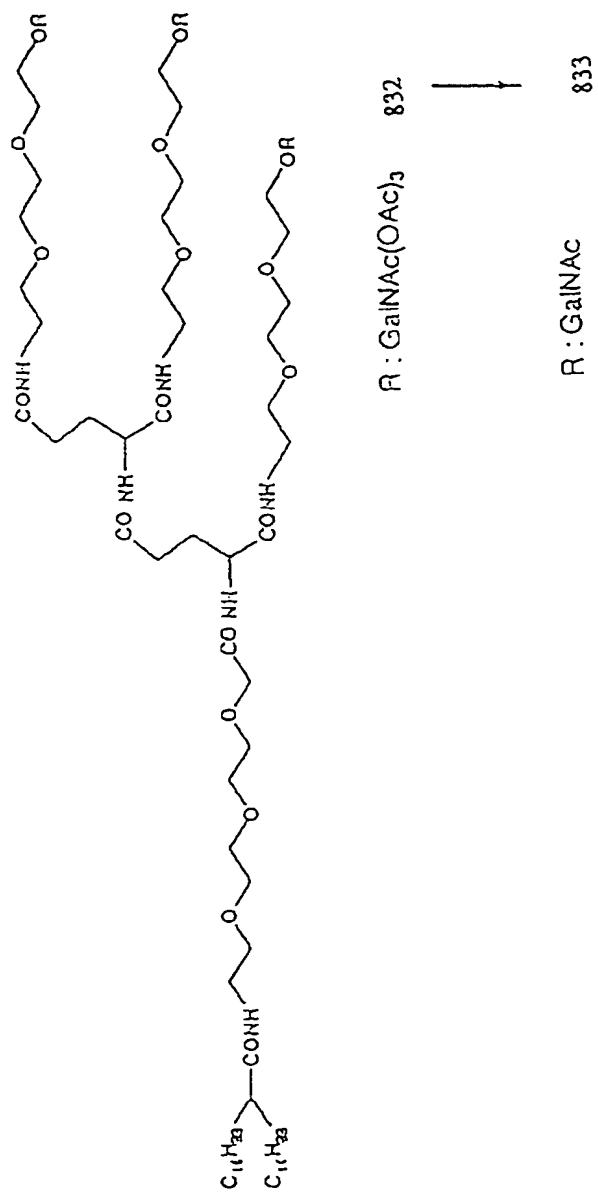


【図10】

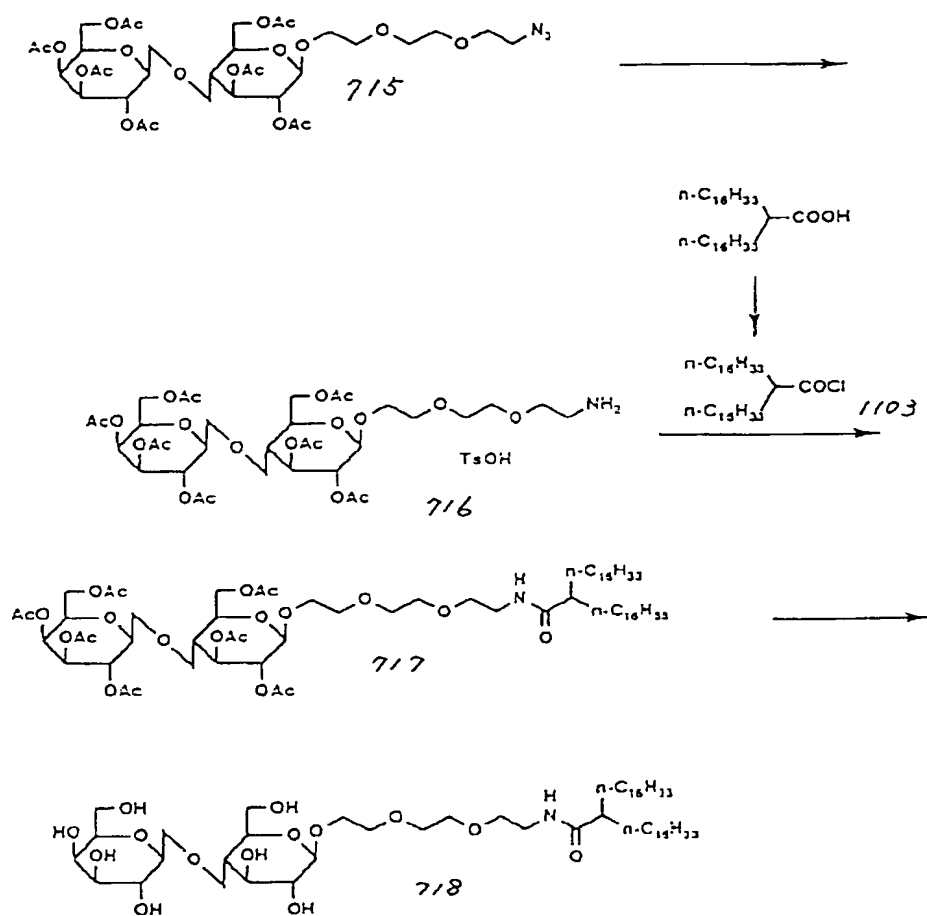


(31)

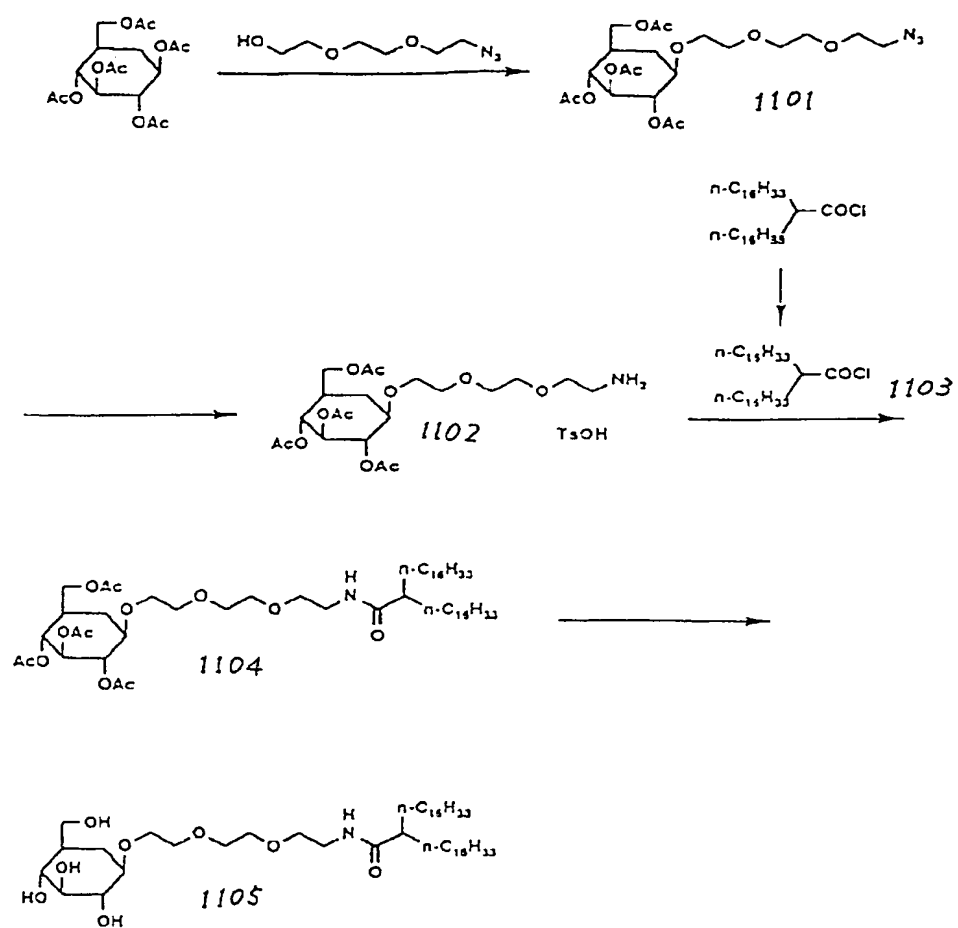
【図12】



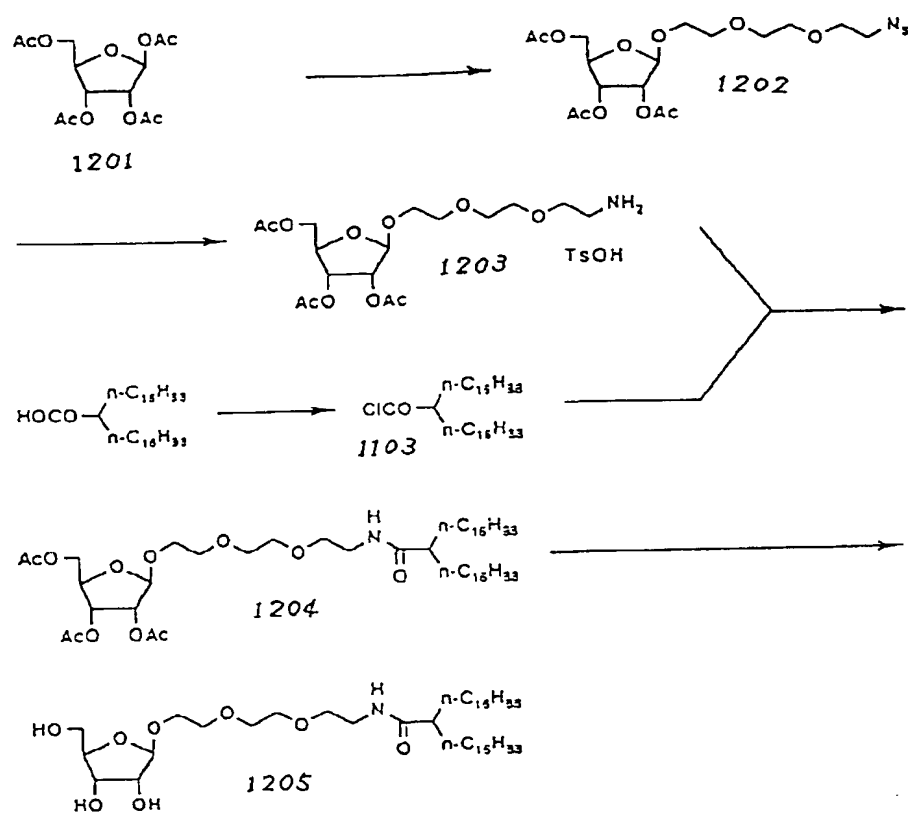
701



【図15】



【図16】



【図17】

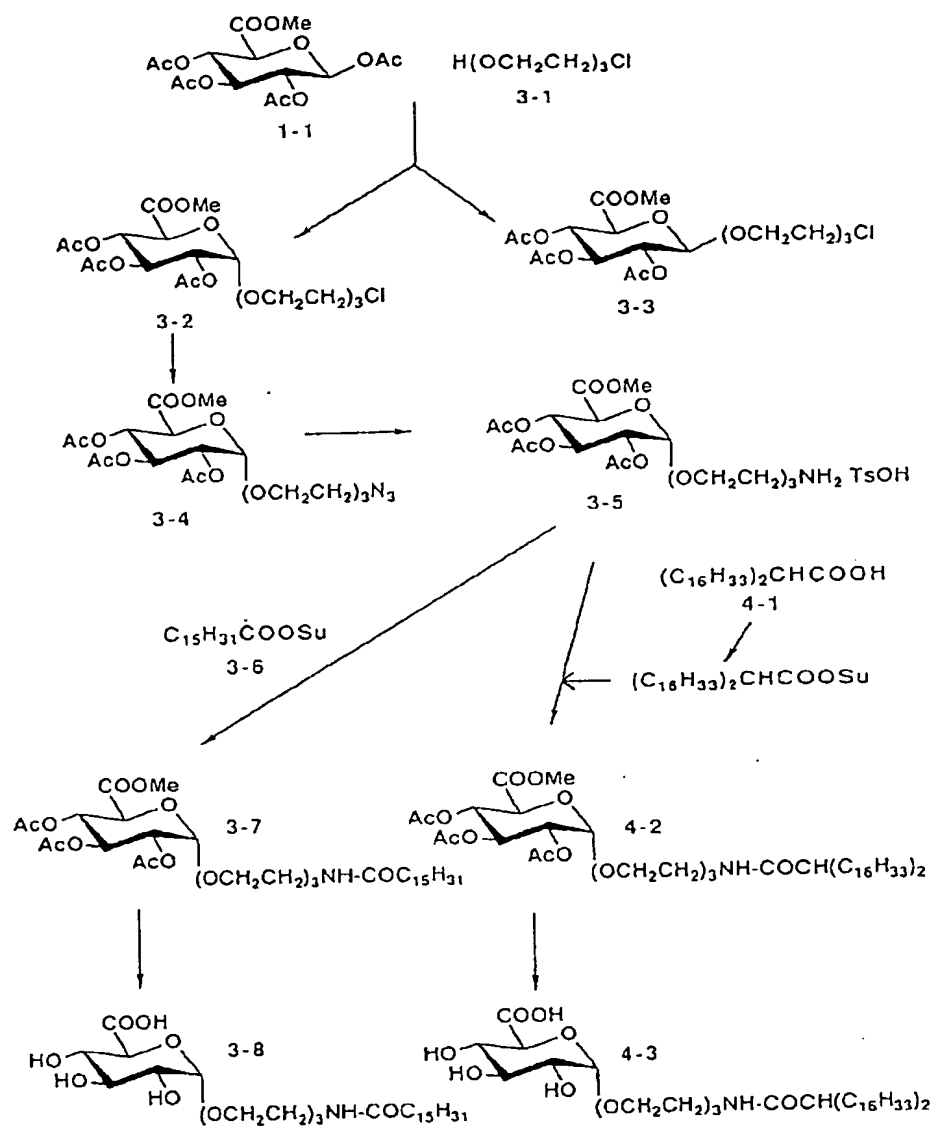


図 17

【図18】

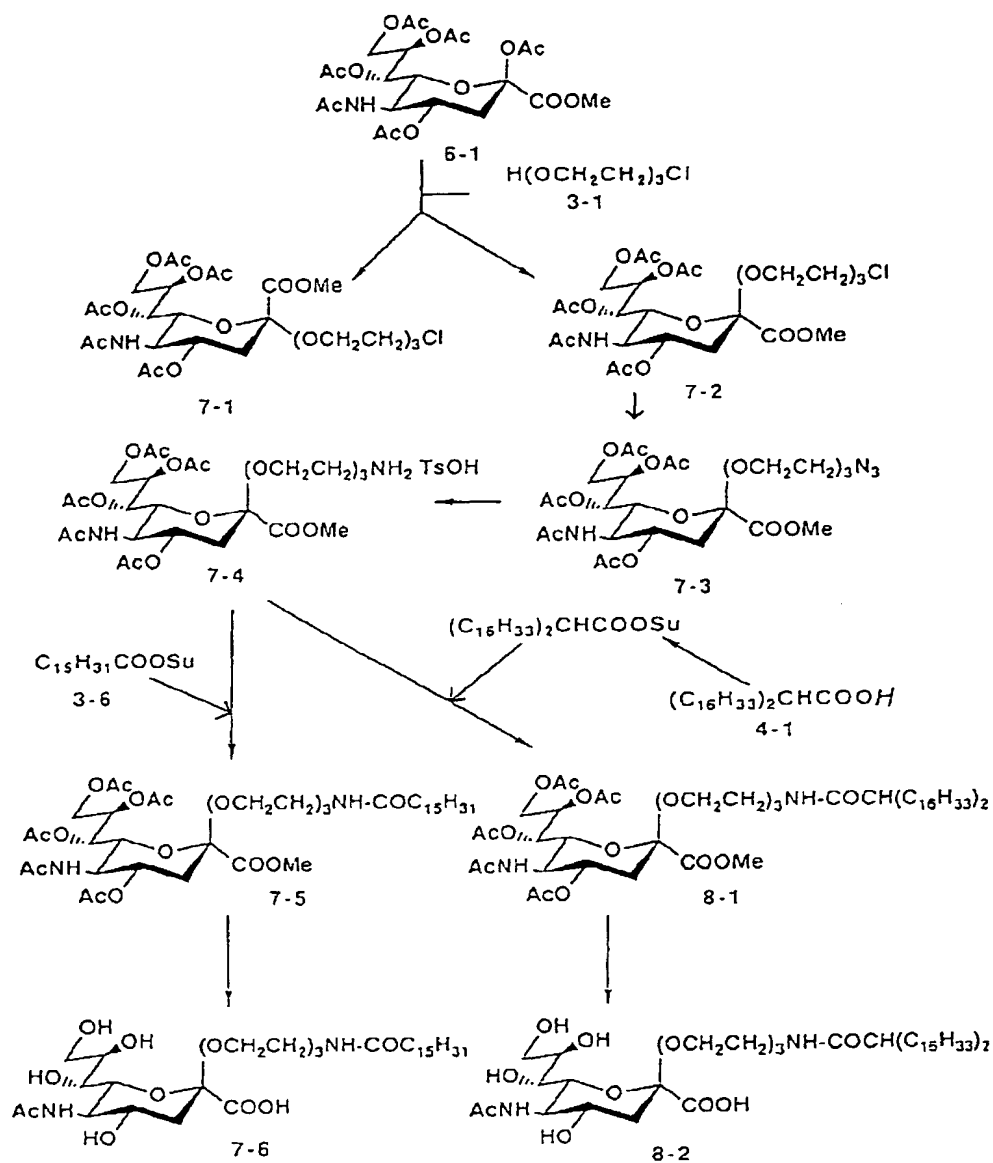
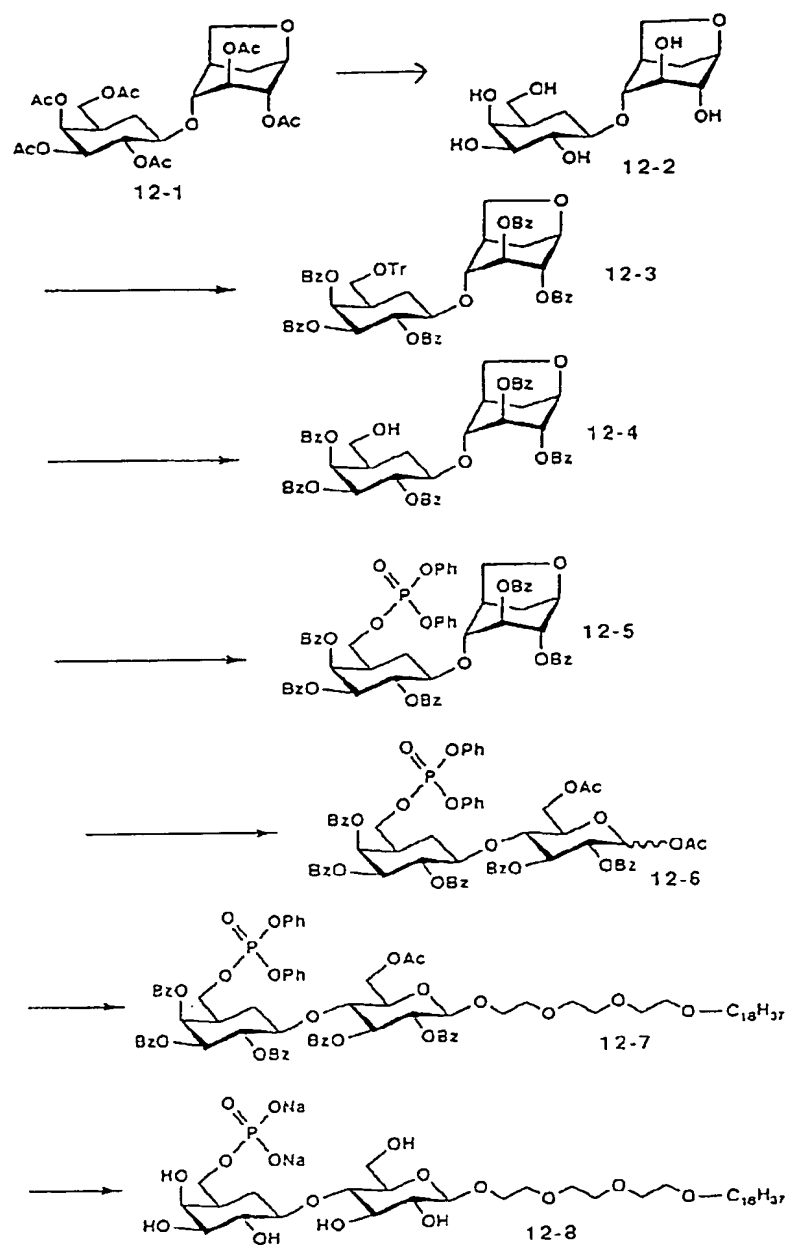
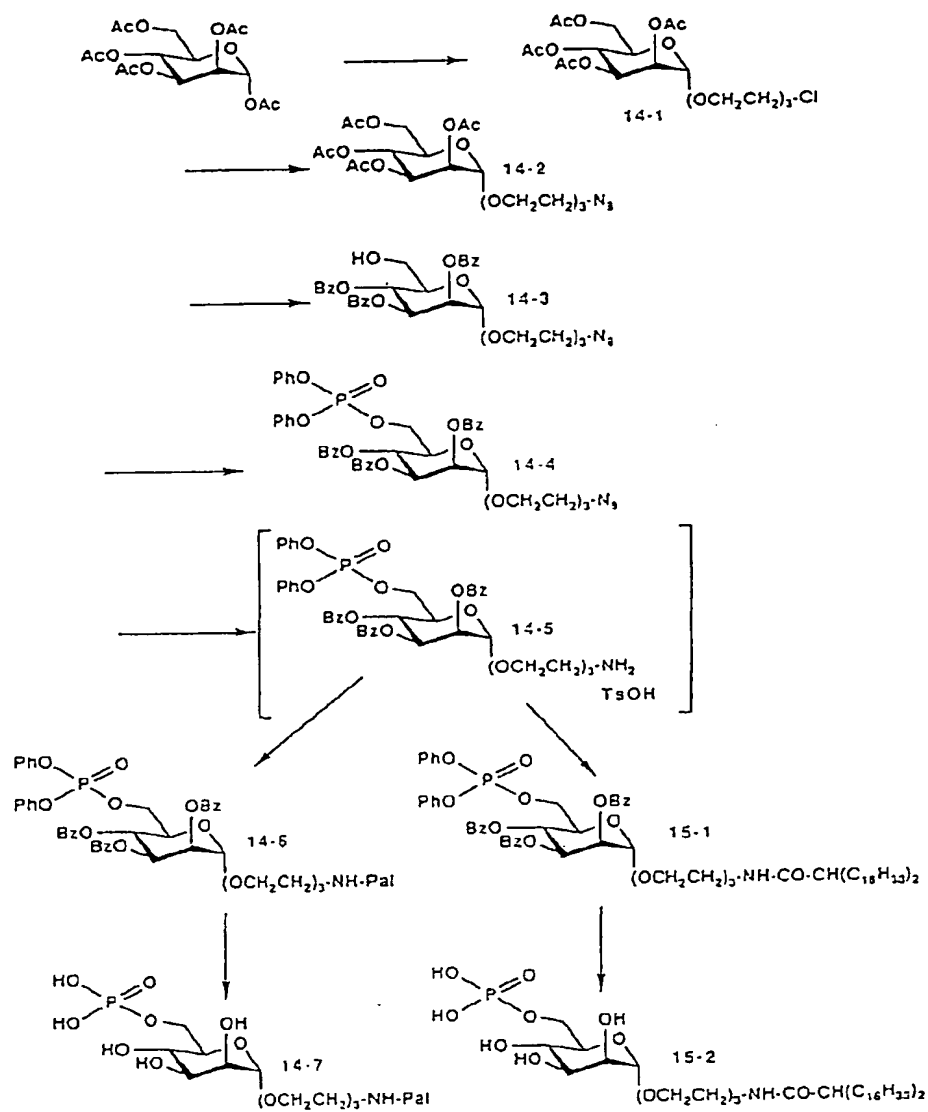


図 18

【図19】

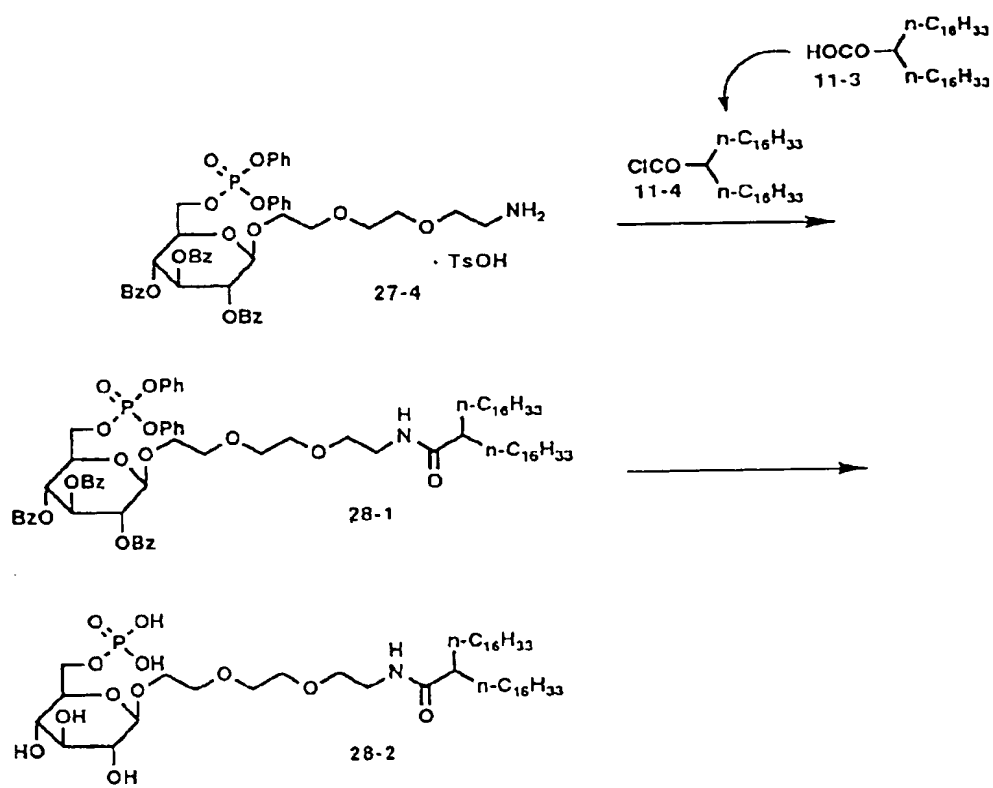


【図20】

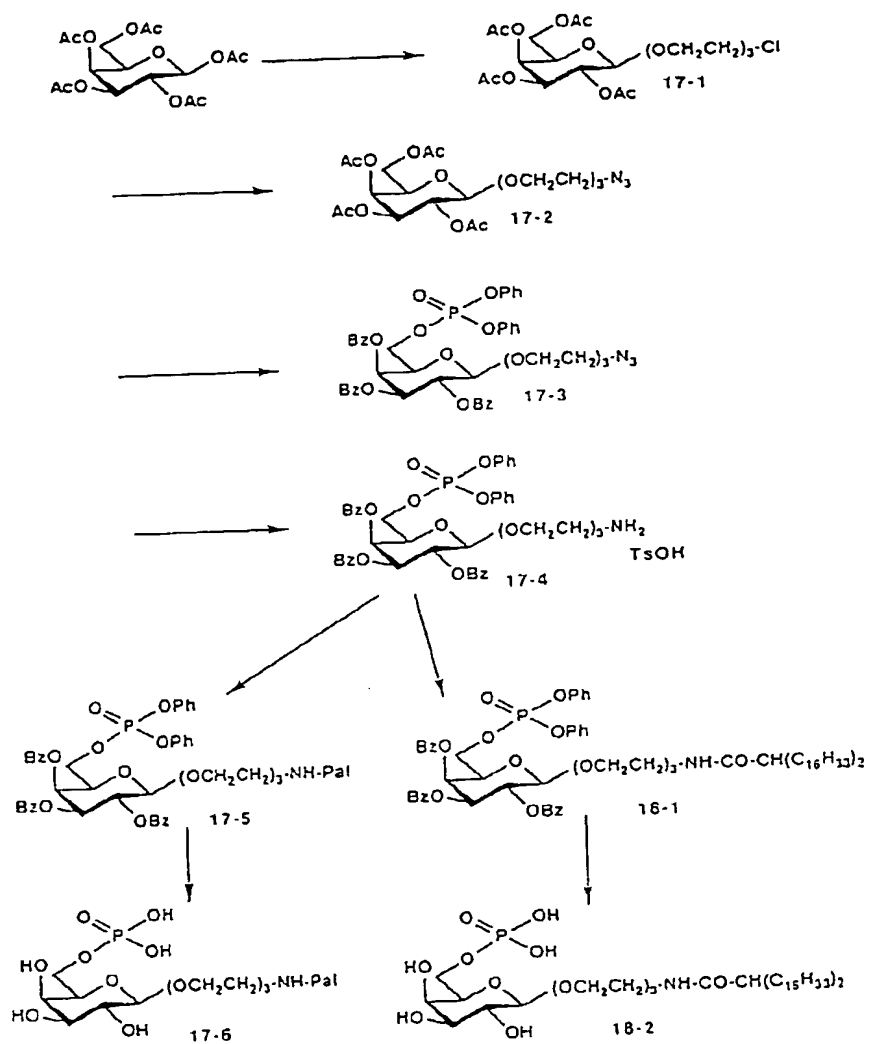


【図21】

21



【図22】



【図23】

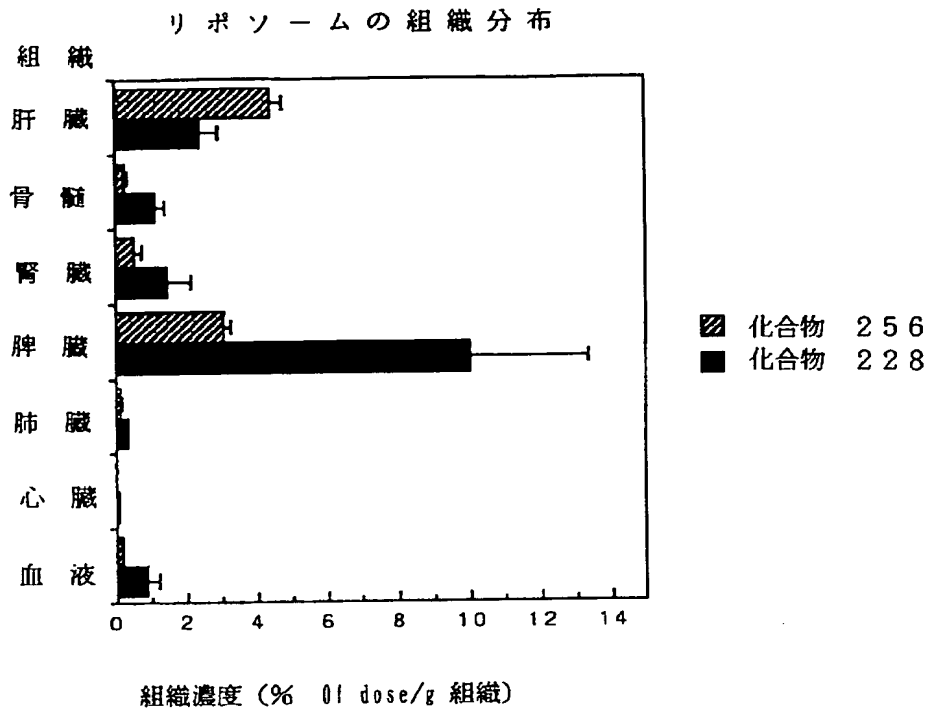


図 23

【図24】

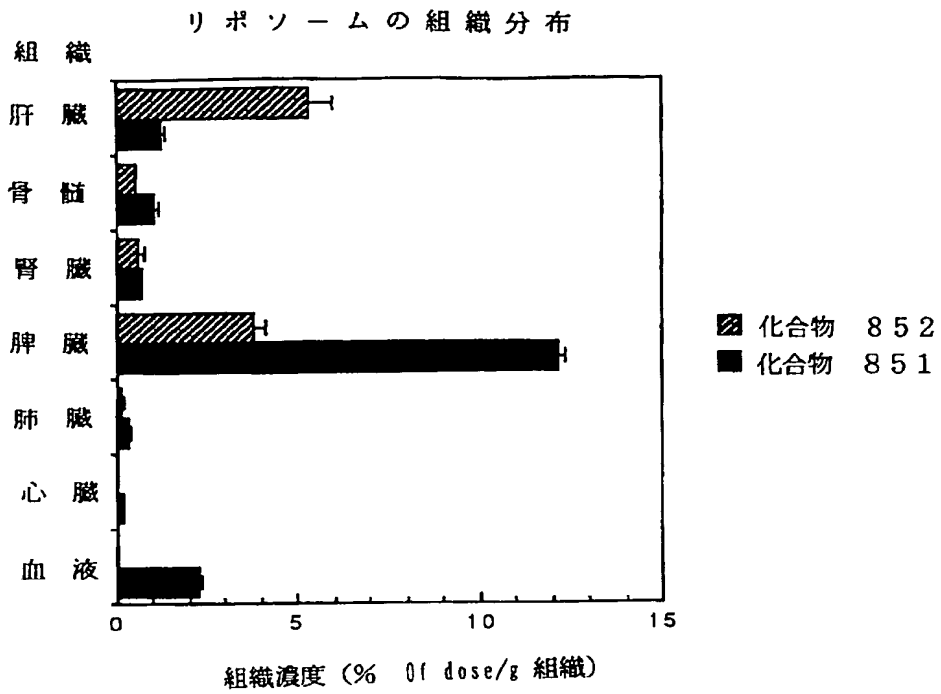


図 24

【図25】

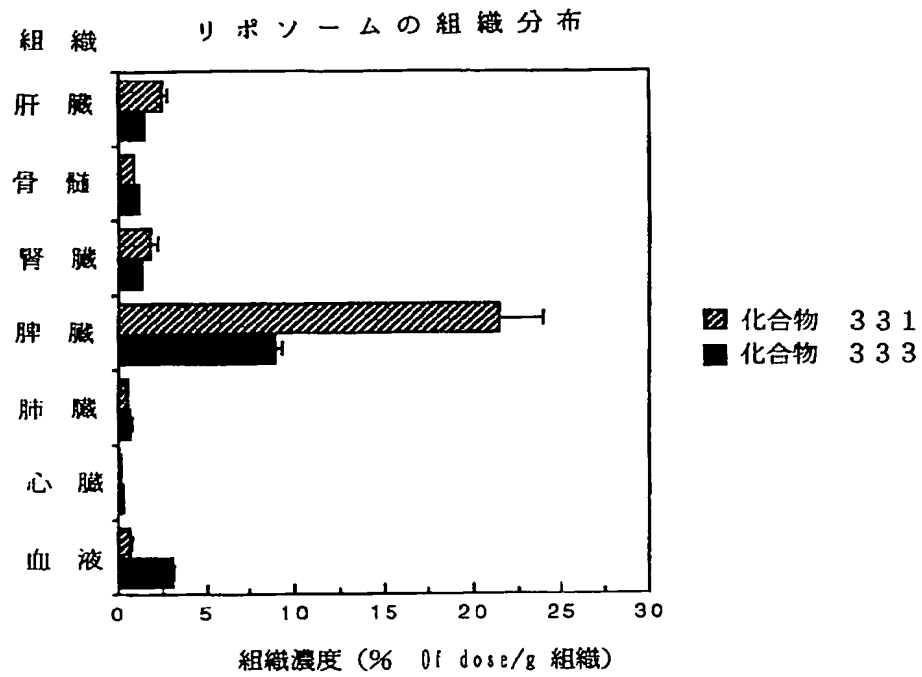


図 25

【図26】

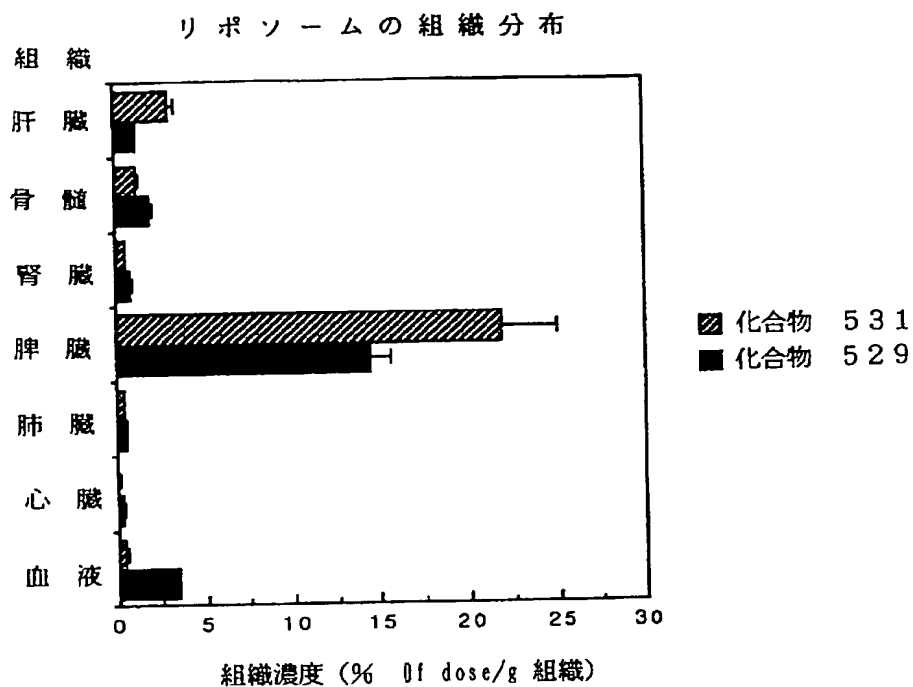


図 26

フロントページの続き

(72)発明者 三好 詩郎
静岡県三島市安久206-1 田村ハイツ5号

(72)発明者 青野 勝利
奈良県奈良市学園朝日元町2-529-4
エクセルハイツB-308

(72)発明者 山内 仁史
東京都葛飾区奥戸2-32-12

(72)発明者 村橋 直一
茨城県北相馬郡守谷町松前台7-2-4

(72)発明者 佐々木 淳
茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ
紫山寮307

(72)発明者 渡辺 宏
千葉県松戸市新松戸7-131 セブンピア
301

(72)発明者 金子 英雄
神奈川県横浜市南区中村町1-1-25

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to ~~the~~ items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.